

# 前列腺素 E1 对急性冠脉综合征患者 PCI 术后内皮功能的影响

胡 伟 顾 俊 余 强 张 鹏 陈跃光 张大东

**【摘要】** 目的:观察急性冠脉综合征(ACS)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后使用前列腺素 E1(PGE1)对血浆脂联素、一氧化氮(NO)水平、内皮功能和主要不良心血管事件(MACE)的影响。 方法:将 101 例确诊 ACS 接受 PCI 术的患者随机分成 PGE1 组( $n=51$ )和对照组( $n=50$ )。PGE1 组给予 PGE1  $10\ \mu\text{g}$  + 生理盐水 20 mL 静脉注射,每日 1 次,持续给药 7 d;对照组仅给予基础治疗。所有患者于 PCI 术前和术后 7 d 分别检测血浆脂联素、NO 水平,通过高分辨率彩色多普勒超声仪测定肱动脉内皮依赖血流介导的血管扩张率(FMD),并随访观察 PCI 术后 12 个月的 MACE。 结果:与对照组相比,PGE1 组血浆脂联素 $[(331.5 \pm 58.1)\ \text{mg/L}$  对  $(317.2 \pm 42.7)\ \text{mg/L}$ ,  $P<0.05$ ]和 NO 水平 $[(48.8 \pm 9.0)\ \mu\text{mol/L}$  对  $(44.3 \pm 6.6)\ \mu\text{mol/L}$ ,  $P<0.05$ ]明显升高;PGE1 组肱动脉内皮依赖舒张功能明显改善(FMD: $5.8\% \pm 1.4\%$  对  $4.4\% \pm 1.2\%$ ,  $P<0.05$ );两组术后 12 个月 MACE 发生率无明显差异( $7.84\%$  对  $16.0\%$ ,  $P>0.05$ )。 结论:ACS 患者 PCI 术后使用 PGE1 可提高血浆脂联素、NO 水平,改善血管内皮功能。

**【关键词】** 前列腺素 E1;急性冠脉综合征;内皮功能

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.02.016

**Effects of prostaglandin E1 on endothelial function in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention** HU Wei, GU Jun, YU Qiang, ZHANG Peng, CHEN Yueguang, ZHANG Dadong. Department of Cardiology, Minhang District Central Hospital, Shanghai 201199, China

**【Abstract】 Objective:** To observe the effects of prostaglandin E1 (PGE1) on plasma adiponectin and nitric oxide (NO) as well as endothelial function and major adverse cardiac events (MACE) in patients with acute coronary syndrome (ACS) undergoing percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** A total of 101 consecutive patients with ACS after PCI procedure were randomly divided into two groups. Patients in PGE1 group ( $n=51$ ) were given PGE1 intravenously at a dosage of  $10\ \mu\text{g}$  once each day for 7 days, while patients serving as control group ( $n=50$ ) only received basic treatment. Plasma adiponectin and NO levels were determined before and 7 days after PCI. Flow-mediated vasodilatation (FMD) was assessed by high resolution B-mode color vascular Doppler. In addition, MACE were recorded during a 12-month period of follow-up. **Results:** Plasma adiponectin  $[(331.5 \pm 58.1)\ \text{mg/L}$  vs.  $(317.2 \pm 42.7)\ \text{mg/L}$ ,  $P<0.05$ ] and NO  $[(48.8 \pm 9.0)\ \mu\text{mol/L}$  vs.  $(44.3 \pm 6.6)\ \mu\text{mol/L}$ ,  $P<0.05$ ] levels were elevated in PGE1 group compared with control group on 7th day. PGE1 also improved endothelial function according to FMD ( $5.8\% \pm 1.4\%$  vs.  $4.4\% \pm 1.2\%$ ,  $P<0.05$ ). However, there was no significant difference in MACE between the two groups. **Conclusion:** PGE1

基金项目:上海市闵行区科学技术委员会资助课题(2009MHZ064);上海市医学重点专科建设项目资助(A类)(ZK2012A24)

作者单位:201199 上海市闵行区中心医院内科

通信作者:胡 伟,Email:18918169120@163.com

could increase adiponectin and NO levels as well as improve endothelial function in ACS patients after PCI.

**【Key words】** Prostaglandin E1; Acute coronary syndrome; Endothelial function

冠状动脉(冠脉)斑块破裂出血、糜烂和继发血栓形成是急性冠脉综合征(ACS)发生的主要病理生理基础。斑块的稳定性在 ACS 中起决定性作用。研究表明,内皮功能障碍是引起斑块不稳定的始动步骤<sup>[1]</sup>。目前 ACS 的主要治疗方法经皮冠脉介入(PCI)术会诱导和加重冠脉内皮功能障碍,严重时可能发生冠脉无复流,影响心肌再灌注和 PCI 疗效<sup>[1]</sup>。前列腺素 E1(PGE1)具有抑制中性粒细胞及血小板聚集活化、扩血管、改善内皮功能等作用,在冠心病的治疗中有潜在应用价值<sup>[2]</sup>。本研究旨在观察 PGE1 对 ACS 患者 PCI 术后血浆脂联素(adiponectin)、一氧化氮(NO)水平、肱动脉内皮依赖的舒张功能以及主要不良心血管事件(MACE)的影响。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选择 2011 年 1 月至 2012 年 6 月我院收治的确诊 ACS 接受 PCI 术的患者 101 例。ACS 诊断参照美国心脏病学会(ACC)/美国心脏病协会(AHA)标准。排除标准:(1)入院前 2 个月曾服用调脂药、非甾体类抗炎药或抗凝药物;(2)急、慢性炎症;(3)自身免疫性疾病或结缔组织病;(4)恶性肿瘤;(5)肝肾功能衰竭;(6)肌炎或肌病进展期;(7)合并周围血管性疾病或栓塞性疾病。将入选患者随机分为 PGE1 组( $n=51$ )和对照组( $n=50$ )。PGE1 组接受 PCI 术后给予 PGE1 10  $\mu\text{g}$ (商品名:凯时,北京泰德制药公司)+生理盐水 20 mL 静脉注射,每日 1 次,持续给药 7 d。对照组则不使用 PGE1。两组患者基础治疗方案(抗血小板、抗凝、扩血管、调脂等)相同。

### 1.2 PCI 术

由经验丰富的医生行经桡动脉冠脉造影、球囊成形及支架置入术。所有患者均成功置入支架,术后残余狭窄 $<10\%$ ,造影 TIMI 血流达 3 级。支架置入术后所有患者继续口服阿司匹林 100 mg/d 联合氯吡格雷 75 mg/d,治疗 12 个月以上。

### 1.3 血浆脂联素、NO 水平

所有患者于 PCI 术前、术后 7 d 分别抽取外

周静脉血,检测血浆脂联素、NO 水平。血浆脂联素采用酶联免疫吸附法(R&D 公司);血浆 NO 检测采用比色法测定(试剂盒由南京建成生物技术公司提供)。

### 1.4 肱动脉内皮依赖血流介导的血管扩张率(FMD)

所有患者在清晨空腹、排空膀胱条件下,静卧检查床休息 5 min。设定彩色多普勒超声诊断仪线性探头频率 10 MHz,在右肘上获得肱动脉纵切面最清晰图像处,固定探头包扎袖带。以静息时肱动脉内径作基础对照,快速充气加压至 250 mmHg,完全阻断肱动脉血流 5 min 后,迅速放气松开袖带,于第 60 s 测定肱动脉内径,即最大血管扩张直径。专人操作,超声探头位置固定,确保血管内径测量取同一部位。

$$\text{FMD} = \frac{\text{最大血管扩张直径} - \text{静息血管直径}}{\text{静息血管直径}} \times 100\%$$

患者需于检测日前 1 d 停用血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂、钙离子通道阻断剂、 $\beta$ 受体阻滞剂等血管活性药物。

### 1.5 随访

所有患者 PCI 术后均随访 12 个月,记录 MACE,包括死亡、心肌梗死、靶血管失败、心功能不全、心源性休克等。

### 1.6 统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,治疗前后比较采用配对  $t$  检验。组间比较用两均数比较的  $t$  检验。计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基本临床资料的比较

PGE1 组和对照组的性别、年龄、糖尿病、高血压、高脂血症和吸烟史等基本临床资料无统计学差异;两组的急性 ST 段抬高型心肌梗死(STEMI)、非 ST 段抬高型心肌梗死(NSTEMI)、不稳定型心绞痛(UA)构成比和病变血管无明显差异(见表 1)。

表 1 两组基本临床资料比较

|          | PGE1 组<br>(n = 51) | 对照组<br>(n = 50) |
|----------|--------------------|-----------------|
| 男性/例     | 32                 | 30              |
| 年龄/岁     | 67.0 ± 10.6        | 66.3 ± 11.3     |
| 高血压/例    | 22                 | 24              |
| 糖尿病/例    | 11                 | 9               |
| 高脂血症/例   | 14                 | 13              |
| 吸烟/例     | 15                 | 12              |
| ACS 构成/例 |                    |                 |
| STMEI    | 13                 | 11              |
| NSTEMI   | 18                 | 20              |
| UA       | 20                 | 19              |
| 罪犯血管/例   |                    |                 |
| 前降支      | 25                 | 23              |
| 回旋支      | 10                 | 12              |
| 右冠状动脉    | 16                 | 15              |
| 病变程度/例   |                    |                 |
| 单支       | 24                 | 22              |
| 双支       | 15                 | 14              |
| 三支       | 12                 | 14              |

2.2 血浆脂联素和 NO 水平

PGE1 组和对照组 PCI 术前血浆脂联素和 NO

水平均无明显差异;PCI 术后 7 d,两组的血浆脂联素和 NO 水平均比术前明显升高( $P$  均 $<0.05$ ),PGE1 组升高更为显著;PCI 术后 7 d,PGE1 组的血浆脂联素和 NO 水平明显高于对照组( $P$  均 $<0.05$ ),见表 2。

2.3 FMD

PCI 术前,两组 FMD 无统计学差异;PCI 术后 1 周,两组 FMD 均较术前改善( $P$  均 $<0.05$ ),PGE1 组改善更为显著;PCI 术后 1 周,PGE1 组的 FMD 明显优于对照组( $P<0.05$ ),见表 2。

2.4 MACE

两组均完成 12 个月随访。PGE1 组总体 MACE 发生率为 7.84%,其中心肌梗死 3.92%、靶血管失败 1.96%、心功能不全 1.96%;对照组总体 MACE 发生率 16.0%,其中死亡率 2.0%、心肌梗死 4.0%、靶血管失败 4.0%、心功能不全 6.0%。两组间总体 MACE 发生率无统计学差异。

2.5 药物不良反应

所有患者静脉注射 PGE1 后均未发生血压、心率异常变化。1 例静脉注射部位局部发生红肿热痛,1 例出现面部潮红,后自行好转。无恶心、呕吐等。

表 2 两组临床观察指标比较

|  | PGE1 组 (n = 51) |                                | 对照组 (n = 50) |                             |
|--|-----------------|--------------------------------|--------------|-----------------------------|
|  | 术前              | 术后                             | 术前           | 术后                          |
| 血浆脂联素/ $\text{mL} \cdot \text{L}^{-1}$     | 296.2 ± 56.7    | 331.5 ± 58.1 <sup>(1)(2)</sup> | 301.2 ± 47.2 | 317.2 ± 42.7 <sup>(1)</sup> |
| 血浆 NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ | 35.7 ± 6.4      | 48.8 ± 9.0 <sup>(1)(2)</sup>   | 37.4 ± 5.4   | 44.3 ± 6.6 <sup>(1)</sup>   |
| FMD/%                                      | 3.9 ± 0.6       | 5.8 ± 1.4 <sup>(1)(2)</sup>    | 4.0 ± 0.7    | 4.4 ± 1.2 <sup>(1)</sup>    |
| MACE 发生率/%                                 | 7.84            |                                | 16.0         |                             |

注:与术前相比,<sup>(1)</sup>  $P<0.05$ ;与对照组相比,<sup>(2)</sup>  $P<0.05$

3 讨论

PCI 治疗引起的血管内皮功能障碍和炎症反应可能影响心肌灌注,引起心肌损伤。PCI 对血管内皮细胞的损伤吸引了中性粒细胞、单核-巨噬细胞等炎症细胞聚集,使这些免疫活性细胞激活,导致炎症细胞因子释放;激活的炎症反应也可加重内皮功能障碍。因此,在 PCI 治疗的同时保护内皮功能已成为当前研究热点。

近年的研究表明,PGE1 是体内二磷酸腺苷(ADP)凝血酸或胶原介导的血小板激活的强效抑

制剂,它能抑制中性粒细胞活性,减轻氧化应激反应,减少氧自由基生成,保护内皮完整性,减少内皮素产生,维持前列环素/血栓烷 A2(PGI2/TXA2)平衡,对心肌缺血-再灌注损伤起保护作用<sup>[2]</sup>。本研究发现,PGE1 能提高血浆 NO 水平,改善肱动脉内皮依赖的舒张功能,提示 PGE1 在保护 PCI 术后内皮功能方面具有积极作用。

我课题组同时发现,PGE1 可明显提高患者的血浆脂联素水平,这可能是其保护动脉内皮功能的机制之一。脂联素是一种重要的内源性脂肪细胞

因子,它主要作用于胰岛 B 细胞、血管内皮细胞、肝细胞、心肌细胞、脂肪细胞及免疫细胞等靶细胞,发挥调节代谢、抗炎、保护血管内皮及心肌等作用<sup>[3-4]</sup>。脂联素通过多途径上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)活性,催化 NO 生成,发挥修复血管内皮的功能<sup>[5]</sup>。近期的体外研究发现,脂联素通过蛋白激酶 B(Akt)激活 eNOS 磷酸化,引起 eNOS 活化,提高 NO 水平<sup>[6]</sup>。脂联素能通过抑制肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  和白细胞介素(IL)-6 等炎症因子释放,保护心肌细胞<sup>[7]</sup>。

本研究仅观察了 PCI 术后 7 d 的内皮功能相关指标,有一定的局限性。本课题组进一步观察了两组 PCI 术后 12 个月 MACE,发现 PGE1 有降低 MACE 发生率的趋势,但未达统计学差异,这可能与入选样本量较小有关。

### 参 考 文 献

- [1] Gutiérrez E, Flammer AJ, Lerman LO, et al. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease[J]. Eur Heart J, 2013, 34(41):3175-3181.

- [2] Li JH, Yang P, Li AL, et al. Cardioprotective effect of liposomal prostaglandin E1 on a porcine model of myocardial infarction reperfusion no-reflow[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2011, 12(8):638-643.
- [3] 吴 穷,张凤如.脂联素对心力衰竭影响的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39(5):269-271.
- [4] Antoniadou C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Adiponectin: from obesity to cardiovascular disease[J]. Obes Rev, 2009, 10(3):269-279.
- [5] Huang PH, Chen JS, Tsai HY, et al. Globular adiponectin improves high glucose-suppressed endothelial progenitor cell function through endothelial nitric oxide synthase dependent mechanisms[J]. J Mol Cell Cardiol, 2011, 51(1):109-119.
- [6] Margaritis M, Antonopoulos AS, Digby J, et al. Interactions between vascular wall and perivascular adipose tissue reveal novel roles for adiponectin in the regulation of endothelial nitric oxide synthase function in human vessels[J]. Circulation, 2013, 127(22):2209-2221.
- [7] Watanabe Y, Shibata R, Ouchi N, et al. Adiponectin ameliorates endotoxin-induced acute cardiac injury[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014:382035.

(收稿:2014-12-29 修回:2015-01-08)

(本文编辑:孙 雯)

(上接第 111 页)

### 参 考 文 献

- [1] 唐省三,马亚珍,刘红云,等.心脏缺血再灌注损伤后一氧化氮合酶的变化[J]. 第四军医大学学报, 2005, 26(16):1464-1467.
- [2] Ono K, Lindsey ES. Improved technique of heart transplantation in rats[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 1969, 57(2):225-229.
- [3] Aune SE, Yeh ST, Zelinski DP, et al. Measurement of hydrogen peroxide and oxidant stress in a recirculating whole blood-perfused rat heart model[J]. Resuscitation, 2011, 82(2):222-227.
- [4] 顾迎春,于晓玲,郭维军.川芎嗪后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 国际心血管病杂志, 2009, 36(5):304-307.
- [5] Yang C, Talukder MA, Varadaraj S, et al. Early ischaemic preconditioning requires Akt- and PKA-mediated activation of eNOS via serine1176 phosphorylation[J]. Cardiovasc Res, 2013, 97(1):33-43.

- [6] 杨彦鹏,罗素新,夏 勇.诱导型一氧化氮合酶在心肌缺血/再灌注损伤中的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2012, 33(2):278-281.
- [7] Dong BM, Abano JB, Egan TM. Nitric Oxide Ventilation of Rat Lungs from Non-Heart-Beating Donors Improves Posttransplant Function[J]. Am J Transplant, 2009, 9(12):2707-2715.
- [8] Jones SP, Greer JJ, Kakkar AK, et al. Endothelial nitric oxide synthase overexpression attenuates myocardial reperfusion injury[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 286(1):H276-H282.
- [9] Heeba GH, El-Hanafy AA. Nebivolol regulates eNOS and iNOS expressions and alleviates oxidative stress in cerebral ischemia reperfusion injury in rats[J]. Life Sci, 2012, 90(11-12):388-395.
- [10] Maffei A, Lembo G. Nitric oxide mechanisms of nebivolol[J]. Ther Adv Cardiovasc Dis, 2009, 3(4):317-327.

(收稿:2014-04-22 修回:2014-12-16)

(本文编辑:孙 雯)