فصلنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال چهاردهم، شماره ۳، صفحه ۱۶۴ - ۱۵۹ (پاییز ۱۳۹۰)

نقش التهاب در تنگی مجدد استنت بیش از ۱ سال بعد از تعبیه استنت دارویی

حسن شمیرانی[۱]، فاطمه نکویی[۱*]، مسعود پورمقدس[۱]

[۱] گروه قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

چکیده

زمینه: تنگی مجدد استنت (In-Stent Restenosis) بعد از مداخلات عروقی محدودیت اصلی موفقیت دراز مدت آن است. با وجود پیشرفت‌های که در طول سال‌های اخیر به‌منظور کاهش تنگی مجدد انجام گرفته است، این مشکل همچنان به‌عنوان یک چالش بالینی باقی‌مانده است. هدف از این مطالعه بررسی نقش التهاب در ایجاد تنگی مجدد استنت پس از تعبیه استنت دارویی موفق می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه شامل ۷۸ بیمار ۳۵ سال و بالاتر است که بیش از ۱ سال پس از تعبیه استنت دارویی به‌دلیل علائم ایسکمی تحت آنژیوگرافی کرونر قرار گرفته‌اند. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به دو دسته تقسیم شدند: گروه مبتلا به تنگی مجدد استنت (مورد) و گروه با استنت باز (کنترل). در همه بیماران سطح لیپیدهای خون و پروتئین واکنش‌گر C با حساسیت بالا(hsCRP) هم‌زمان اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: افراد گروه مورد و شاهد از نظر سن، جنس، فشارخون بالا، سیگار کشیدن و پروفایل چربی به جز کلسترول با چگالی بالا (HDL -C) مشابه بودند. HDL<۴۰ میلی‌گرم بر لیتر در گروه مبتلا به تنگی استنت شایع‌تر بود (۶۶/۷ درصد در مقابل۳۰/۸ درصد، P=۰/۰۰۲). سطح hsCRP در گروه مورد ۲/۰۶±۲/۹۸ میلی‌گرم بر لیتر و در گروه کنترل ۱/۸±۲/۵ میلی‌گرم برلیتر بود. تفاوت معنی‌داری بین میانگین غلظت hsCRP بین دو گروه نبود (P=۰/۱۴) با این حال سطح میانگین hsCRP در مردان گروه مورد به‌طور قابل توجهی بالاتر از گروه کنترل بود. (۳/۳۵ میلی‌گرم بر لیتر در مقابل ۲/۲۱ میلی‌گرم بر لیتر، P>۰/۰۵)

نتیجه‌گیری: التهاب ممکن است در مردان (و نه در زنان) یک پیش‌گویی کننده تنگی مجدد استنت بیش از یک سال پس از تعبیه استنت دارویی باشد. علاوه بر این، HDL-C اثر محافظتی در برابر تنگی مجدد استنت دارد.

واژگان کلیدی: تنگی مجدد کرونر، پروتئین واکنش‌گر C ، استنت دارویی، التهاب

دریافت مقاله: ۸۸/۱۲/۳- پذیرش مقاله: ۸۹/۲/۴

* اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی، بخش قلب و عروق

Email :f.nekooei@gmail.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

تنگی مجدد پس از درمان اندواسکولار ضایعات آترواسکلروتیک در عروق محیطی، مغزی و کرونری مهم‌ترین محدودیت این تکنیک تهاجمی است. اگر چه پیشرفت‌های زیادی در طول سال‌های اخیر به منظور بهبود میزان باز بودن (patency rate) پس از آنژیوپلاستی شده است، تنگی مجدد کرونر هنوز هم یک مشکل بزرگ بالینی است (۱ و ۲).

سه مرحله متمایز در پاتوژنز تنگی مجدد کرونر نقش دارند. این موارد عبارتند از:

۱- به حالت اول برگشتن (recoil) سریع عروق بعد از آسیب ناشی از اتساع

۲- ری مودلینگ منفی شریانی

۳- هیپرپلازی جدید

دو فرآیند پاتولوژیک اولیه، علل مهم تنگی مجدد در آنژیوپلاستی با بالون است، اما با استفاده از استنت حذف شده است. مکانیسم سوم، تنها مکانیسم مهم در پاتوژنز ISR تنگی مجدد استنت است (۳). علارغم این‌که استنت‌های دارویی میزان تنگی مجدد لومن را با مکانیسم‌های ضدمهاجرتی و ضدتکثیری کاهش داده‌اند، ولی نگرانی کنونی این است که احتمالاً این نوع استنت‌ها با ایجاد پاسخ مزمن التهابی که فرایند ترمیم عروق آسیب دیده را مختل می‌کند موجب ISR می‌شوند (۴).

تنگی مجدد را می‌توان شکلی از التیام هیپرتروفیک زخم در نظر گرفت که نتیجه تداخل ماکروفاژهای حاصل از مونوسیت، سلول T و اجزا سلولی دیواره شریانی است (۵). آسیب ناشی از بالون و تعبیه استنت موجب ایجاد یک پاسخ التهابی در قطعه اتساع یافته رگ می‌شود که با بررسی سطح پارامترهای فاز حاد سرم مثل پروتیین واکنش‌گر C (CRP)، آمیلوییدA سرم (SAA) یا فیبرینوژن بعد از مداخله قابل اندازه‌گیری است (۱ و ۶). از این میان CRP به‌دلیل ویژگی‌های بیولوژیکی که به راحتی قابل اندازه‌گیری است، برای بررسی بالینی مناسب است (۷). امروزه روش ارجح برای اندازه‌گیری CRP روش ارزیابی با حساسیت بالا است که می‌توان روی پلاسمای تازه یا فریز شده انجام داد (۸).

هدف از مطالعه حاضر تعیین نقش التهاب در تنگی مجدد استنت پس از تعبیه استنت دارویی است.

مواد و روش‌کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مورد - شاهدی است که پس از تأیید کمیته پژوهشی و اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام گرفت. جمعیت مورد مطالعه از میان بیماران بخش آنژیوگرافی بیمارستان‌های نور و شهید چمران اصفهان از مهرماه سال ۱۳۸۷ تا تیرماه ۱۳۸۸ انتخاب شدند. تعداد ۸۲ بیمار ۳۵ سال و بالاتر (۵۹ مرد و ۲۳ زن) که بیش از یک سال قبل از مراجعه برای آنها استنت دارویی تعبیه شده بود و به‌دلیل علایم احتمالی تنگی استنت توسط متخصصین قلب برای آنژیوگرافی کرونر اعزام شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران بر اساس نتایج آنژیوگرافی به دو گروه تقسیم شدند:

گروه مبتلا به تنگی مجدد استنت کرونری (مورد) و گروه با استنت باز کرونر (کنترل).

معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بود:

دیابت (عدم مصرف داروهای کاهنده قندخون و قندخون ناشتا <۱۲۶ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، شواهد عفونت حاضر یا اخیر در سه ماه گذشته، بیماری‌های

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

مزمن و تب‌دار، اختلالات ایمنی، بیماری‌های بافت هم‌بند ، درمان استروئید در طول ۳۰ روز قبل، انفارکتوس حاد میوکارد، درمان کاهنده ایمنی (Immunosuppressive)، بدخیمی و۸<hsCRP میلی‌گرم بر لیتر (سطوح ۸<hsCRP میلی‌گرم بر لیتر ممکن است به‌دلیل پاسخ فاز حاد باشد و باید ۳-۲ هفته بعد مجددا تکرار شود) (۹).

معاینه کامل بالینی توسط دستیار قلب و اندازه‌گیری سطح میزان لوب گلبول‌های قرمز برای رد عفونت حاد یا مزمن صورت گرفت.

تعاریف

ISR: کاهش بیش از ۵۰ درصد در دیامتر لومن رگ در محل تعبیه استنت که توسط آنژیوگرافی تعیین شد. نتایج آنژیوگرافی توسط متخصص اینترونشنال کاردیولوژی تفسیر شد.

پرفشاری بالا زمانی اطلاق شد که بیمار تحت درمان با داروهای کاهنده فشارخون بود یا فشارخون سیستولی بیشتر یا مساوی ۱۴۰ میلی‌متر جیوه یا فشارخون دیاستولی بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی‌متر جیوه ثبت گردید.

برای تعریف مقادیر غیرطبیعی لیپیدهای سرم از راهنمای Adult Treatment Panel III (ATP III) مورد استفاده قرار گرفت.

۱- کلسترول ≤ ۲۰۰میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، (۲) تری‌گلیسرید ≤ ۱۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، (۳) HDL-C<۴۰میلی‌گرم بر دسی‌لیتر، (۴) LDL-C ≤۱۳۰میلی‌گرم بر دسی‌لیتر.

طبق تعریف انجمن قلب آمریکا بیماران بر اساس سطح hsCRP به گروه‌های کم‌خطر (۱>hsCRP میلی‌گرم بر لیتر)، خطر متوسط (۳>hsCRP>۱ میلی‌گرم بر لیتر) و پرخطر (۳≤hsCRP میلی‌گرم بر لیتر) تقسیم‌بندی شدند.

ارزیابی آزمایشگاهی

در همه بیماران، نمونه خون برای تجزیه و تحلیل بیوشیمیایی گرفته شد. میزان رسوب گلبول قرمز (ESR)، قندخون ناشتا (FBS)، پروفایل چربی با روش‌های استاندارد اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری hsCRP، نمونه سرم در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد قبل از ارزیابی نگه‌داری شد. همه آزمایشات در آزمایشگاه مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان انجام شد. غلظت HsCRP با استفاده از hsCRP پارس آزمون اندازه‌گیری شد. در این مطالعه سطح ۳≤hsCRP میلی‌گرم بر لیتر (صدک ۹۰) غیرطبیعی قلمداد شد (۱۰).

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع‌آوری اطلاعات، آزمون‌های آماری به کمک نرم‌افزار SPSS (SPSS Inc, chicago IL) ویرایش ۱۶ تجزیه و تحلیل شد. با استفاده از نظرات متخصصین آمار، متغیرهای کمی توسط آزمون آماری t تست، و متغیرهای کیفی توسط آزمون کای- اسکور و در صورت لزوم آزمون دقیق فیشر مقایسه شد. سطح معنی‌داری نیز ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۸۲ بیمار مورد مطالعه، ۴ نفر از مطالعه حذف شدند که ۱ مورد به دلیل کامل نبودن پروفایل چربی و ۳ بیمار به دلیل hsCRP> ۸ میلی‌گرم بر لیتر بود.

بنابراین، ۷۸ بیمار نهایتاً مورد ارزیابی قرار گرفتند. (۳۹ بیمار در گروه مورد و ۳۹ بیمار در گروه شاهد).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

بیماران گروه مورد و شاهد از نظر سن، جنس، پرفشاری خون، مصرف سیگار، پروفایل چربی به‌جز سطح HDL-C مشابه بودند. HDL-c>۴۰ میلی‌گرم در گروه مورد شایع‌تر بود (۶۶/۷ درصد در مقابل ۳۰/۸ درصد، P=۰/۰۰۲) (جدول ۱).

جدول ۱) خصوصیات بیماران

متغیر	گروه مورد تعداد/ درصد	گروه شاهد تعداد/ درصد	P.value
مرد	(۷۱/۸)۲۸	(۷۶/۹)۳۰	۰/۶
زن	(٪۲۸/۲)۱۱	(۲۳/۱)۹	۰/۶
سن	۵۷/۳±۸/۲	۵۸/۶±۹/۱	۰/۴
فشار خون بالا	(٪۳۸/۵)۱۵	(٪۲۸/۲)۱۱	۰/۳
مصرف سیگار	(٪۲۸/۲)۱۱	(٪۲۵/۶)۱۰	۰/۸
hsCRP (mg/l)±	۲/۹۸±۲/۰۶	۲/۵۰±۱/۸۰	۰/۱۴
کلسترول‌تام*(mg/dl)	۱۷۸/۹(۱۰۳ -۳۲۱)	۱۸۹(۱۰۱-۲۶۶)	۰/۵
LDL-C (mg/dl)*	۱۰۳/۲(۵۳-۱۷۷)	۱۰۸/۹(۵۷-۱۵۸)	۰/۴
HDL-C (mg/dl)*	۳۷/۴۴(۲۲-۵۶)	۴۴/۷(۲۹-۶۷)	۰/۰۲
تری‌گلیسرید (mg/dl)	۱۶۳/۲(۴۶-۳۹۵)	۱۶۰/۷(۶۷-۳۴۵)	۰/۵

± میانگین + انحراف معیار
*میانگین دامنه

داروهای مصرفی بیماران در جدول ۲ خلاصه شده است.

جدول ۲)

متغیر	گروه مورد تعداد/ درصد	گروه شاهد تعداد/ درصد	P.value
آسپرین و صدپلاکت‌ها	(۷۱/۸)۲۸	(۷۶/۹)۳۰	۰/۶
بتابلوکرها	(٪۲۸/۲)۱۱	(۲۳/۱)۹	۰/۶
استاتین‌ها	۵۷/۳±۸/۲	۵۸/۶±۹/۱	۰/۴
ACEI&ARB	(٪۳۸/۵)۱۵	(٪۲۸/۲)۱۱	۰/۳
بلوکر کانال کلسیم	(٪۲۸/۲)۱۱	(٪۲۵/۶)۱۰	۰/۸

ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor
ARB: Angiotensin Receptor Blocker

میانگین سطح hsCRP در گروه مورد ۲/۹۸±۲/۰۶ میلی‌گرم بر لیتر و در گروه شاهد۲/۵±۱/۸ میلی‌گرم برلیتر بود. تفاوت معنی‌داری در میانگین سطح hsCRP بین دو گروه وجود نداشت (P=۰/۱۴). برای ارزیابی ارتباط بین hsCRP و تنگی مجدد استنت، سطح hsCRP را در زنان و مردان به‌طور جداگانه بررسی شد. متوسط سطح hsCRP به‌طور معنی‌داری در مردان گروه مورد بیش از مردان گروه شاهد بود(به‌ترتیب ۳/۳۵ میلی‌گرم بر لیتر در مقابل۲/۲۱ میلی‌گرم بر لیتر،P<۰/۰۵)، اما در زنان تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد دیده نشد. (به‌ترتیب ۳/۳ میلی‌گرم بر لیتر در مقابل ۳/۱ میلی‌گرم بر لیتر و P=۰/۵).

ضریب همبستگی پیرسون برای بررسی ارتباط بین hsCRP و پروفایل چربی در دو گروه محاسبه شد. اگر چه ارتباط بین سطح hsCRP و HDL-c به‌طور معنی‌داری در گروه مورد منفی بود (r=-۰/۲۹۵ و P<۰/۰۵)؛ سایر یافته‌های پروفایل چربی مثل کلسترول کل، تری‌گلیسرید و LDL-c یا hsCRP، ارتباطی نداشتند. در گروه کنترل ارتباطی بین پروفایل چربی و سطح hsCRP دیده نشد.

بحث

آسیب لایه اینتیما و مدیای عروق بعد از آنژیوپلاستی عروق کرونر و پریفرال موجب یک پاسخ التهابی می‌شود (۱۱) و التهاب مزمن عروق در ایجاد تنگی مجدد بعد از آنژیوپلاستی با بالون و تعبیه استنت نقش دارد (۱۲ و ۱۳) لذا اندازه‌گیری پارامترها فاز حاد سرم، یک روش حساس برای بررسی کمی فرایند التهابی عروق است (۱۳).

CRP، یک پروتئین فاز حاد است که سیستم کمپلمان را فعال می‌کند و چسبندگی نوتروفیل را تسهیل می‌کند و دیده شده است که یک عامل خطر مستقل در بیماری آترواسکلروز است (۱۴). علی‌رغم مطالعات گسترده انجام شده، هنوز هم ارتباط تنگی مجدد استنت و فاکتورهای التهابی مشخص نشده است و

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

انجام مطالعاتی در این زمینه را می‌طلبد.در ادامه چند مورد از آنها ذکر خواهد شد.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۹ در استرالیا و روی ۴۰ بیماری که به‌صورت انتخابی تحت آنژیوپلاستی و تعبیه استنت قرار گرفته بودند انجام شد، سطح بالای CRP، ۹۶ ساعت پس از تعبیه استنت با خطر بالای تنگی مجدد همراه بوده است (۱۴).

زوراکوسکی (Zurakowski) و همکاران در مطالعه‌شان نشان دادند که سطح بالاتر مارکرهای التهابی سرم (CPR و IL_6) به مدت شش‌ماه پس از تعبیه استنت bare metal (BMS) با تنگی مجدد بعد از استنت‌گذاری همراه است (۱۵) برخلاف این مطالعه، مطالعه ما در جمعیت متفاوتی از بیماران که شامل افراد غیر دیابتی که استنت دارویی برای آنها حداقل یک سال قبل تعبیه شده بود انجام شد. در مطالعه ما، نتایج مشابه (سطح بالاتر hsCRP در گروه مبتلا به تنگی مجدد استنت) فقط در مردان دیده شد که ممکن است به‌دلیل قابلیت استنت دارویی در کاهش اثر التهاب روی تنگی مجدد استنت در زنان باشد.

از طرف دیگر، در مطالعه دیگری در سال‌های اخیر، پروگنوز قلبی بد در بیماران با hsCRP بالاتر قبل از انجام مداخله، بیشتر به‌علت عوارض آتروترومبوتیک نسبت به تنگی مجدد استنت بود. نتایج آنها نشان داد که التهاب ممکن است نشان‌دهنده ناپایداری کلی بیماری آترواسکلروز باشد تا اینکه پیشگویی‌کننده عوارض مربوط به استنت باشد (۱۶). در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۴ در ایالت اوهایو آمریکا و بر روی ۱۳۳ بیمار که به‌صورت انتخابی تحت تعبیه استنت قرار گرفته بودند، ارتباطی بین سطح CRP، IL_6، (Serum Amiloid A) SAA و تنگی مجدد استنت مشاهده نشد (۱۷).

در مطالعه دیبرا (Dibra) و همکاران، تنگی مجدد استنت با میزان مشابهی در هر دو گروه با سطح نرمال و بالای CRP مشاهده شد (به ترتیب ۲۴ درصد و ۲۵ درصد) (۱۸).

در مطالعه‌ای که توسط اربل (Erbel) در ارتباط آترواسکلروز و hsCRP بین زنان و مردان انجام گرفت، سطح بالای hsCRP در زنان با خطر بالاتر بیماری کرونر همراه بوده است (۱۹). در مطالعه ما، علیرغم سطح بالاتر hsCRP در زنان، ارتباطی با خطر ایجاد ISR در آنان نبود. با این حال با توجه به تعداد اندک نمونه در مطالعه، نیاز برای مطالعات بیشتر در این زمینه احساس می‌شود.

در مطالعه حاضر ارتباط منفی معنی‌داری بین سطح hsCRP و سطح HDL-c دیده شد که مشابه نتایج مطالعات قبل است (۲۰). علاوه بر این، میانگین سطح HDL-c به‌طور معنی‌داری در گروه مبتلا به تنگی مجدد استنت پایین‌تر از گروه با استنت باز بود لذا به‌نظر می‌رسد سطح بالاتر HDL-c بعد از تعبیه استنت اثر محافظتی در مقابل تنگی مجدد استنت داشته باشد. این یافته ممکن است به‌دلیل اثرات ضدالتهابی HDL-c باشد.

References:

1.Schillinger M, Minar E. Restenosis after percutaneous Angioplasty: The Role of Vascular Inflammation.Vasc Health Risk Manag 2005; 1: 73–8.

2.Cejna M, Thurnher SA, Illiasch H, et al. PTA vs. Palmaz stent placement in femoropopliteal

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

artery obstructions: a multicenter prospective randomized study. J Vasc Interven Radiol 2001; 12: 23-31.
3.Htay T, Liu M W. Drug-Eluting Stent: A Review and Update. Vasc Health Risk Manag 2005; 1: 263-76.
4.Speidl WS. Coronary late lumen loss of drug eluting stents is associated with increased serum levels of the complement components C3a and C5a.. Atherosclerosis 2010; 208: 285-9.
5.Serrano CV, Ramires JA, Venturinelli M, et al . Coronary angioplasty results in leucocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 1276-83.
6.Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al . Fibrinogen and restenosis after endovascular treatment of the iliac arteries: a marker of inflammation or coagulation?. Thromb Haemost 2002; 87: 959-65.
7.Osman R, L'Allier PL, Elgharib N, et al. Critical Appraisal of C-Reactive Protein Throughout the Spectrum of Cardiovascular Disease. Vasc Health Risk Manag 2006; 2: 221-37.
8.Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, et al. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein. Clin Chem 2000; 46: 461-8.
9.Ridker PM, Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Scores. Circulation 2004; 109:1955.
10.Robbert JW. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. Am J Med 2003; 115: 85-90.
11.Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction. J Endovasc Ther 2002; 9: 59-66.
12.Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis: the road ahead. Cell 2001; 104: 503-16.
13.Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal of the femoropopliteal artery: association with restenosis. Radiology 2002; 225: 21–6.
14.Gottsauner-Wolf M, Zasmeta G, Hornykewycz S, et al. Plasma levels of C-reactive protein after coronary stent implantation. Eur Heart J 2000; 21: 1152–8.
15.Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, et al. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. Kardiol Pol 2009; 67: 623-30.
16.Delhaye C, Sudre A, Lemesle G, et al. Preprocedural high-sensitivity C-reactive protein predicts death ormyocardial infarction but not target vessel revascularization or stent thrombosis after percutaneous coronary intervention. Cardio Revasc Med 2009; 10: 144-50.
17.Gomma AH, Hirschfield GM, Gallimore JR, et al. Preprocedural inflammatory markers do not predict restenosis after successful coronary stenting. Am Heart J 2004; 147: 1071-7.
18.Dibra A, Mehilli J, Braun S, et al. Association between C-reactive protein levels and subsequent cardiac events among patients with stable angina treated with coronary artery stenting. Am J Med 2003; 114: 715–22.
19.Erbel R, Möhlenkamp S, Lehmann N, et al. Sex related cardiovascular risk stratification based on quantification of atherosclerosis and inflammation. Atherosclerosis 2008; 197: 662-72.
20.Yeon Ryu S, Sun Lee Y, Park J, et al. Relations of Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein to Various Cardiovascular Risk Factors. J Korean Med Sci 2005; 20: 379-83.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]