

经皮腔内冠状动脉成形术后再狭窄的病理学机制

韦 立 新

(中国人民解放军总医院病理科, 北京 100863)



[作者简介] 韦立新,男,解放军总医院病理科主任医师、教授。主要专业领域为心血管病理和外科诊断病理。两次留学日本,1998 年被聘为日本大阪市立大学客座教授。曾赴美国、欧洲等地参加国际心血管学术交流。目前为硕士研究生导师,《中华病理学杂志》和《中国动脉硬化杂志》常务编委,《中华老年心脑血管病杂志》编委及《Asian Pacific Journal of Cancer Prevention》的中国编委。中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会委员。近年来主要从事斑块破裂和经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后再狭窄的病理形态学研究。

自从 1977 年瑞士医生 Gruntzig 等^[1]成功地将经皮腔内冠状动脉成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)应用于临床治疗缺血性心脏病以来,由于其安全性和迅速改善缺血的效果,在各国已广为临床医生和患者所接受。然而,PTCA 目前面临的最大问题是术后再狭窄。约有 1/3 强的患者在成功地实施 PTCA 后的 3 到 6 个月内形成再狭窄,严重影响了病人的远期疗效。各种系统性的药物治疗诸如抗血小板剂、抗凝剂、皮质激素、血管紧张素转换酶抑制剂以及钙通道拮抗剂对再狭窄均无明显效果。这也表明,现阶段人们对再狭窄本质的理解还很局限。目前一般认为,再狭窄主要由下述三方面原因所造成: ①损伤反应所致的平滑肌细胞过度增生及细胞外基质大量形成; ②血管重塑(remodeling)所致的结构紊乱,主要表现为早期的弹性收缩(elastic recoil)和晚期的血管重塑性狭窄; ③损伤部位血小板、纤维素沉积致血栓形成以及随之而来的血栓机化。

1 动脉壁损伤修复过程中组织增生造成的再狭窄

大量的人体材料研究表明,为了尽可能获得较多的管腔面积,球囊的扩张不可避免地要造成动脉壁的损伤。在损伤修复的过程中,新生的内膜或中膜组织过度增生以及同时伴随的细胞外基质形成,是造成再狭窄的主要病理基础。需要指出的是,再狭窄并不取决于增生组织的绝对量,而是取决于所得管腔面积与所失管腔面积之比。损伤的类型在一定程度上决定着修复的方式。人的冠状动脉属肌型

动脉,内膜本来较厚,加上粥样硬化斑块的存在,厚度更加明显。PTCA 可造成两种形式的损伤:一种损伤仅限于斑块内或仅累及内膜;一种是同时累及中膜的损伤^[2]。这是许多动物实验材料难以看到的。

仅限于内膜的损伤往往发生在富于脂质核心的斑块上,常伴有血栓形成,继之平滑肌细胞、幼稚的梭形细胞及新生毛细血管一起形成新的内膜,其中可见巨噬细胞浸润。很显然,内膜损伤由内膜中以平滑肌细胞为主的细胞增殖形成新内膜,附壁血栓机化也可参与新内膜形成。累及中膜的损伤则往往于薄弱处撕开,形成深达中膜的裂隙,然后由中膜平滑肌细胞增殖修复。病理切片上可以清晰地观察到增生的平滑肌细胞从中膜迁徙至损伤处并在内膜增生的现象。研究表明,内膜损伤约占 40%,中膜损伤约占 60%^[3],两者均可造成再狭窄。

平滑肌细胞增殖均伴随着表型的转化。损伤部位的平滑肌细胞首先发生去分化,表现为肌丝减少,细胞器增多,由收缩型变为合成型;然后逐渐再分化,肌丝增多,细胞器减少,由合成型变为收缩型。免疫组织化学染色发现这些细胞开始只表达 vimentin,然后表达 HHF- 35 和 α -actin,最后表达 CGA- 7^[4]。巨噬细胞和细胞外基质成分在平滑肌细胞的表型转变中起重要作用。平滑肌细胞增殖受各种生长因子如 PDGF、EGF、FGF、TGF 等的调控。这些因子由巨噬细胞、平滑肌细胞和血管内皮细胞所产生,互相影响形成网络效应。此外有研究发现,PTCA 后的新生组织中还可以检出某些血管活性物质,如能够引起血管收缩的血管紧张素转化酶、内皮素等^[5]。

这些物质对平滑肌细胞的迁徙、增生也有明显的促进作用。平滑肌细胞在增生和表型转变过程中,同时产生大量细胞外基质成分,如各型胶原纤维、纤维连接蛋白、层粘连蛋白及氨基葡萄糖聚糖等。其最终结局为纤维化。

平滑肌细胞增殖导致再狭窄不管在人体还是动物实验均已获病理形态学的确认。目前再狭窄的研究重点也主要是针对平滑肌细胞增殖而进行的。尽管有研究称只有 30% 的再狭窄与此有关^[6],但其研究方法并非病理形态学方法,实际数字可能要高得多。另外需要指出的是,放置支架并不能阻止平滑肌细胞的增殖。相反,它可能比单纯的球囊扩张所致的内膜增生更明显。

2 血管重塑与再狭窄

经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后,随着新内膜的形成,动脉的大小、口径也会发生变化。这些变化称之为血管重塑。目前,血管重塑的概念非常混乱。Gibbons 等^[7]的解释比较笼统,认为血管重塑是细胞增殖、坏死、迁徙以及细胞外基质生成、分解所致的动态性血管构形变化过程,此过程与局部产生的生长因子、血管活性物质以及血流动力学刺激等因素有着密切的关系。按此解释,损伤修复过程中的平滑肌细胞增殖亦属血管重塑。其它名称如 Glogov 等提出的代偿性扩大(compensatory enlargement),Mintz 等提出的收缩性重塑(constrictive remodeling),以及早期弹性收缩(early elastic recoil)、慢性弹性收缩(chronic elastic recoil)等均属血管重塑的范畴。近年来随着血管内超声技术的应用,血管重塑作为再狭窄的原因之一越来越受到重视。有人称大约 60% 的晚期管腔狭窄是由收缩性血管重塑所致^[6]。但是,由于各家对这一动态过程的取向不同,所用的材料(人体/动物)和方法(病理/超声)不同,所得的研究结论也互不一致,使得这一问题越来越趋于复杂。这里重点谈一下 PTCA 后动脉壁弹性收缩问题。所谓的早期弹性收缩常在 PTCA 后马上发生,据认为与 PTCA 部位呈偏心性有关,或者与球囊太大使血管壁过度伸展有关^[8]。早期弹性收缩致管腔狭窄已为许多人所接受。但 PTCA 数月后的再狭窄认为与慢性弹性收缩有关仍有待证实。Waller 等^[9]认为,有些病例 PTCA 后未造成动脉壁损伤、也没有内膜增生,数周或数月后也可在弹性收缩基础上慢慢形成再狭窄,是谓慢性弹性收缩。收缩的部位可能在外膜。但是这种推测缺乏足够的病理形态学证据的支持。日本的上田等人通过多年的病理形态学研究,发现 PTCA

后所有的再狭窄部位均有新生组织形成^[2~5,10],笔者本人也阅读了他们的大量切片,发现外膜的改变并不明显。而真正能造成外膜损伤的多为动物实验材料。另外,通过导管旋切所得组织的病理学观察也证实了许多再狭窄病例均有明显的内膜增生^[11],不过,光凭这些也难以完全否认慢性弹性收缩的存在。从目前的研究结果来看,二者之间也许并不矛盾。其融合点可能在于一般形态学观察难于发现之处。如前所述的血管收缩物质在新生组织内检出增加,就是慢性弹性收缩的间接证据之一。不仅如此,近年来文献^[5]报道,新生组织内血管舒张物质(如心钠素)的浓度也有明显减少。收缩-舒张物质浓度的不平衡,使管壁长期处于收缩状态,可能是慢性弹性收缩的主要病理机制。这方面仍然需要大量的研究。

3 血栓形成与再狭窄

血栓形成多见于不稳定心绞痛和急性心肌梗死患者 PTCA 治疗术后。因为这些患者的斑块多为纤维帽薄、脂质核心大且富于泡沫细胞的不稳定斑块^[12]。许多此类斑块可以发生自发破裂。PTCA 时的球囊扩张更易使其损伤。纤维帽破裂后,其下的脂质核心具有高度的成血栓性,极易招致血小板、纤维素沉积,形成血栓。病理检查常常发现,血栓只有少数为阻塞性大血栓,多数为附壁的纤维素性血栓,覆盖于损伤部位的内膜处。这可能与动脉血流较快有关,也可能与抗凝治疗有关。血栓的结局是机化,由平滑肌细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞逐渐取而代之。然后表面增生的平滑肌细胞形成新的内膜或纤维帽,从而造成管腔狭窄。一些研究表明,放置支架后的再狭窄与血栓形成的关系也很密切。

4 结束语

经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)后的再狭窄是一个十分复杂的病理生理过程。许多因素参与其中。内膜或中膜组织增生、血管重塑和血栓机化是目前已知的主要因素。但各个因素并不是孤立的,它们常常交互影响,如血栓机化可以参与内膜增生,组织增生亦可以参与血管重塑,血管活性物质不仅可以促进平滑肌细胞增殖,还可引起收缩性狭窄等。但是,对再狭窄预防的无能为力说明我们对这一病理过程的认识还远远不够,其详细机制可能比已经知道的要复杂得多,仍然需要深入细致的研究。

参考文献

- [1] Gruntzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis (letter) [J]. *Lancet*, 1978, **1**: 263
- [2] Ueda M, Becker AE, Fujimoto T. Pathological changes reduced by repeated percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Br Heart J*, 1987, **58**: 635- 643
- [3] Ueda M, Becker AE, Tojo O, et al. Correlation between intimal versus medial angioplasty injury and restenosis. *Restenosis Summit IV*, 1992.
- [4] Ueda M, Becker AE, Naruko T, et al. Smooth muscle cell differentiation is a fundamental change preceding wound healing after percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans [J]. *Coron Art Dis*, 1995, **6**: 71- 81
- [5] 上田真喜子, 小松龙士, 成子隆彦. PTCA 後の血管病理[J]. *Cardiologist*, 1997, **12**: 915- 922
- [6] Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, et al. Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study [J]. *Circulation*, 1996, **94**: 35- 43
- [7] Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling: mechanisms and implications [J]. *N Engl J Med*, 1994, **330**: 1431- 438
- [8] Rensing BJ, Hermans WR, Strauss BH, et al. Regional differences in elastic recoil after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a quantitative angiographic study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, **17**: 34B- 38B
- [9] Waller BF, Pinkerton CA, Orr CM, et al. Morphological observations late (> 30 days) after percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1991, **83**(Suppl): I- 28
- [10] Naruko T, Ueda M, Becker AE, et al. Angiographic- pathologic correlations after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty [J]. *Circulation*, 1993, **88**: 1558- 568
- [11] Miller MJ, Kuntz RE, Friedrich SP, et al. Frequency and consequences of intimal hyperplasia in specimens retrieved by directional atherectomy of native primary coronary artery stenosis and subsequent restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 1993, **71**: 652- 658
- [12] 韦立新, 石怀银, 郭爱桃, 等. 稳定性、不稳定性心绞痛及急性心肌梗死病人冠状动脉病变的形态学差异[J]. *中华病理学杂志*, 1998, **27**(3): 168- 170

(此文 2000- 03- 10 收到)

(此文编辑 胡必利)