

预防静脉桥狭窄的新策略

邱志兵¹综述, 万松²审校

(1. 南京医科大学附属南京市第一医院心胸外科, 江苏省南京市 210006; 2. 香港中文大学威尔斯亲王医院心胸外科)

[关键词] 外科学; 静脉桥; 狭窄; 内膜增生; 防治

[摘要] 静脉桥狭窄是目前亟待解决的医学难题, 本文综述静脉桥病变的多种病因, 探讨预防迟发性静脉桥狭窄的新方法包括血管外支架、内皮素 1 受体拮抗剂、硝基阿司匹林, 细胞生长繁殖抑制剂、抗氧化剂、基因治疗及激光和放射治疗等。随着对再狭窄机制研究的深入, 各种治疗方法的进一步完善以及多种方法的联合应用, 有效预防静脉桥狭窄将成为现实。

[中图分类号] R6

[文献标识码] A

自体大隐静脉在冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft, CABG)中一直作为最常用的桥材料, 然而在术后第 1 周内 10% 由于血栓引起早期静脉桥狭窄, 继之静脉中层增厚和内膜增生, 以及在内膜增生基础上形成的粥样硬化, 使术后 10 年近 60% 的病人可能需要再次手术缓解因静脉桥狭窄引起的症状^[1]。迄今为止, 除了降脂治疗外, 没有任何手段经临床证实可有效预防晚期静脉桥狭窄。但随着冠心病发病率不断增加, 静脉桥狭窄成为目前亟待解决的医学难题。本文简要总结静脉桥病变的多种病因, 探讨预防迟发性静脉桥狭窄的新方法包括血管外支架、内皮素 1 受体拮抗剂、硝基阿司匹林, 细胞生长繁殖抑制剂、抗氧化剂、基因治疗及激光和放射治疗等。

1 静脉桥狭窄的机理及调控机制

静脉桥狭窄的病理过程是复杂的, 涉及到许多因素, 包括血小板和白细胞的粘附、蛋白的表达、血流动力学改变、血管平滑肌细胞增殖和迁移、内膜增生和氧化作用等。CABG 后移植静脉受到动脉压、剪切力和搏动血流的影响, 管壁损伤引起内皮细胞的增生、血小板和白细胞的迅速粘附, 这些不仅加速急性血栓的形成, 还导致内膜增生^[2]。在多种因素参与下血管平滑肌细胞增殖并穿过弹力层向内膜迁移, 同时产生过多的细胞外基质, 引起新内膜形成和管壁增厚; 研究表明粘附分子与内膜增生有关, 静脉手术后粘附分子表达增加, 单核细胞早期发生粘附, 浸润到内膜, 并移行为巨噬细胞, 最后转化为泡沫细胞, 成为粥样硬化的核心, 这就是最终导致静脉桥狭窄的过程^[1,2]。

静脉移植后引起血管保护系统如一氧化氮(nitric oxide, NO)和前列环素的功能丧失, NO 和前列环素能有效抑制血

细胞粘附、血管平滑肌细胞增殖和迁移、金属蛋白的表达、蛋白聚糖合成、组织纤溶酶原释放和胆固醇降解等, 血管中膜层中 NO-cGMP 和前列环素-cAMP 的大量削减势必影响静脉桥^[2,3]。静脉桥重构的过程本身也改变着桥的血流动力学, 桥的不对称性增生促使血流方式改变, 同时也促进血小板和白细胞粘附, 血栓形成和桥的内膜增生^[2]。

静脉桥上表达的多肽生长因子包括内皮素 1、血小板衍生生长因子和碱性成纤维细胞生长因子等促进血管平滑肌细胞增殖和迁移; 而在静脉桥中, 能被金属基质蛋白酶分解的细胞外基质蛋白, 可使血管平滑肌细胞迁移至内膜形成内膜增生, 故金属基质蛋白酶的调控和激活也对静脉桥重构起着重要作用^[3]。

还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced form of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化物介导的氧自由基(O_2^-)在静脉桥病理过程中是主要因素之一, O_2^- 促进平滑肌细胞增殖和迁移和金属基质蛋白酶的失控, O_2^- 也作用于 NO(降低 NO 的生物利用度), 且其本身也与静脉病变有关^[4]。NADPH 氧化酶在静脉桥中快速表达, 其反过来也被血小板和白细胞释放物质调控^[5]。

缺氧也是调控静脉桥病变的因素之一, 手术移植大隐静脉导致滋养血管连续性的丧失, 桥的快速增厚使其氧耗增加, 可能加重缺氧, 缺氧促使经 NADPH 氧化物激活黄嘌呤氧化物和线粒体呼吸链引起 O_2^- 形成^[4], 且又迅速引起肺动脉中 NADPH 氧化物表达和 O_2^- 形成, 形成恶性循环。

2 静脉桥狭窄的防治策略

2.1 血管外支持措施

最近提出几种血管外支持措施用来预防静脉桥狭窄, 包括应用非限制性多孔血管外支架和可生物降解外套管。研究证实, 应用非限制性的、管壁高度多孔的血管外支架, 可以防止外膜崩解、促进新的滋养血管形成, 阻止缺氧所致损伤及内膜增生和管壁增厚。George 等^[6]用相同大小的非限制性聚四氟乙烯支架进行对比研究发现, 具有大孔的涤纶支架可以促进滋养血管形成, 它们穿过支架间隙, 延伸到内膜和

[收稿日期] 2007-08-17 [修回日期] 2008-03-15

[基金项目] 香港中文大学研究基金(CUHK431/99; CUHK409/00M)

[作者简介] 邱志兵, 硕士, 主治医师, 主要从事心脏外科临床和基础研究。万松, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为预防冠状动脉搭桥术后静脉桥再狭窄的基础研究, 联系电话为 025-52233120 或 13813931241, E-mail 为 qiuazhibing@yahoo.com.cn。

中膜交界处,更好地改善供氧,而限制性血管外支架阻止滋养血管形成,加速内膜增生和桥增厚,表明孔径对血管外支架作用的发挥是绝对必要的。虽然在术后 1 个月外周 Darcron 支架能阻止桥内膜增生,但这人工支架不能长期支持,为避免长期应用带来的并发症,一种可行的方法是采用一种可生物降解外套管,让它保持至少一个月,然后逐渐降解;实验表明这种可生物降解外套管在术后 1 个月能减少猪的静脉桥增厚,且持续作用达 6 个月,未来用这种血管外支架保护的静脉桥会形成滋养血管丰富的外膜,促进血管生长,预防桥缺氧,并可预防血管平滑肌细胞增殖和迁移,但这种支架对预防晚期桥狭窄的长期作用不是肯定的,其在体研究尚待进一步进行^[7]。另一种血管外支持措施就是静脉周围用蛋白胶,目前临床用的生物蛋白胶是从人血浆中提取的两种物质的纤维密封胶,即纤维蛋白原和凝血酶。实际上这固体纤维凝胶是可完全吸收的,不会阻碍滋养血管的生长,在生物体外实验发现,静脉周围应用蛋白胶能降低术后第 1 小时由于承受动脉压力引起静脉桥中层环形平滑肌细胞的损伤。

在猪大隐静脉—颈动脉模型静脉周围应用蛋白胶,进行生物体内实验,结果显示静脉周围应用蛋白胶在术后 1 个月对中层增厚和增殖细胞核抗原指数无明显影响,但发现在术后 4 个月能显著增加中层增厚和整个管壁厚度。推论静脉周围应用蛋白胶不会抑制静脉桥增厚,相反,随着时间推移,它还会促进静脉桥增厚,这可能是对血管平滑肌细胞增殖和炎症影响的差异性及时效依赖性效应。研究暗示这种方法对 CABG 术后病人桥的长期通畅性具有潜在的降低效应^[8]。

2.2 内皮素 1 受体拮抗剂

内皮素 1 涉及静脉桥病变的各方面,促进生长因子的表达、基质降解和氧化作用;大隐静脉含高水平的内皮素 1 受体,且表达于静脉桥内膜上。早期和晚期的动脉粥样硬化病变,以及单核细胞粘附,都是由内皮素 1 介导。最新研究发现一种内皮素 1 受体拮抗剂在实验模型中具有潜在的抑制内膜增生和静脉桥增厚的作用,对于冠状动脉搭桥病人,内皮素 1 受体拮抗剂潜在作用还包括能减轻桥血管痉挛,减少早期血栓形成,改善冠状动脉远端桥血流,改善冬眠心肌恢复功能,减少术后心律失常和肾功能不全的发生^[9]。因此,内皮素 1 受体拮抗剂的临床研究对于 CABG 的病人显然是有益的。

2.3 硝基阿司匹林

对于冠状动脉搭桥病人,阿司匹林是最常应用的药物,虽然阿司匹林在早期和中期都能减少静脉桥血栓的发生率,但对晚期静脉桥狭窄无明显作用,缺乏抑制血管平滑肌细胞增殖作用,对血小板和白细胞粘附和释放也极少有作用。

与阿司匹林相比,NO 对血小板和白细胞粘附释放具有潜在抑制作用,且抑制内膜增生,因此提示若给予 NO 供体可弥补阿司匹林的不足。一种按照药理学标准制成的新药,硝基阿司匹林,能释放 NO 和阿司匹林,其在生物体外实验中能抑制血管平滑肌细胞增殖和扩张游离的大隐静脉^[10]。

研究发现,猪大隐静脉—颈动脉搭桥术后给予硝基阿司匹林(阿司匹林衍生物 NCX4016)口服一个月,和单独给阿司

匹林以及单独给 NO 供体(吗啉斯德酮亚胺)相比较^[10],发现 NCX4016 每日分别给予 10 mg/kg、30 mg/kg 和 60 mg/kg,都具有抑制内膜增厚作用;虽单独给阿司匹林 60 mg/kg 以及单独给吗啉斯德酮亚胺 1 mg/kg 也有抑制内膜增生形成作用,但效果较 NCX4016 弱得多,且给阿司匹林 30 mg/kg 无作用,这表明 NCX4016 不仅具有阿司匹林的益处,同时也增加了 NO 在抑制内膜增生方面的积极作用,在预防早期和晚期静脉桥狭窄具有潜在的治疗价值^[11]。

2.4 抗氧化治疗

氧化作用,特别是 NADPH 氧化物调控和超氧化物形成,在促进静脉桥病变中起着关键作用,促进静脉桥狭窄的危险因素(糖尿病、高血脂和吸烟)都会促进血管间氧化作用,很显然给予抗氧化治疗是有效预防静脉桥病变的方法。目前临床应用的抗氧化剂包括维生素 C、维生素 D 和维生素 E、核黄素和叶酸,研究发现,心源性事件发生率与维生素 E 摄入呈显著负相关,给心脏病患者摄入维生素 E 发生非致命性心肌梗死率下降 75%^[5],而且值得注意的是针对静脉桥病因(早期炎症和继发作用的粥样硬化)给予抗氧化剂辅助治疗对于搭桥病人和其它心脏外科手术病人,包括心脏移植证实是特别有效的,另外给予抗氧化剂并不影响其组织水平。最近研究发现了许多重要药物具有潜在抑制 NADPH 氧化物表达的作用,它们包括 NO 前体和硝基阿司匹林、前列腺素和 5 磷酸二酯酶抑制剂,这些药物能有效抑制氧化作用过表达,预防静脉桥再狭窄^[12]。

外科手术也促进可能增加氧化作用的基础代谢变化,术后高半胱氨酸、血铜、铜蓝蛋白 CP 水平显著增加并持续达 6 周以上,这些变化不能仅归因于急性阶段反应,因为 C 反应蛋白仅升高几天,这些变化可能与静脉桥病变有关,研究发现高半胱氨酸和血铜相互作用产生超氧化物和氧自由基,会促进静脉桥狭窄的病理变化(特别是血小板和白细胞粘附、血栓形成、血管平滑肌细胞增殖和内膜增生);同样,给予降低高半胱氨酸药物如叶酸和 B 族维生素,或者予抗血铜治疗在 CABG 病人证实是有益的。事实上,最近在动物猪实验中发现调节青霉胺、铜蛋白水平,是一种有效抑制静脉桥狭窄的方法^[13]。

2.5 基因治疗

基因治疗疾病是建立在对疾病病理生理和病变过程理解基础之上,已经有多种研究表明了基因治疗静脉桥狭窄的重要性,CABG 术后静脉桥狭窄是由于血栓栓塞、内膜增生和粥样硬化引起。因此,关于静脉桥病变的基因治疗也是针对这些病理过程而应用,具体如下: 抗凝基因,研究表明,水蛭素能阻止凝血酶、纤维蛋白原相互作用和拮抗血小板受体,具有显著的抗凝作用,用腺病毒和反义病毒载体,转染水蛭素到静脉血管,在鼠的颈动脉—静脉成形模型中显示具有显著降低内膜增生作用,且是局部选择性抗凝,对全身凝血系统无影响。Wagh 等^[14]对兔的股动脉损伤模型中用腺病毒转移组织纤溶酶原激活物基因治疗血栓形成下降了 80%,转移凝血调节因子基因血栓形成下降 60%。④血管活性物质基因,众所周知,内皮细胞能分泌 3 种血管扩张因子,

即前列环素、NO 和血管内皮超极化因子,临床作为治疗基因是前列环素和 NO,而前列环素用于静脉桥病变迄今为止还未见相关报道,用腺病毒转染 COX1 基因在猪颈动脉模型中发现,用 COX1 基因治疗组无阻塞,而对照组 54% 血管阻塞;目前临床主要集中在 NO 预防静脉桥病变的研究,用脂质体转染 NO 基因在犬静脉桥血流模型中发现,4 周后显著降低内膜增厚;也有研究发现用 NO 转基因治疗人大隐静脉,能有效增加 NO 的表达,减少早期血栓形成,且血管内膜/中膜比值较对照组显著下降^[15]。④细胞调节基因,视网膜神经胶质瘤蛋白是一种通过转录细胞周期相关转录因子 E2F 和 E1f1 基因片段而激活的细胞生长抑制剂,研究发现用腺病毒转基因合成非磷酸化视网膜神经胶质瘤蛋白,在犬颈动脉一大隐静脉模型中能使内膜增生下降 22%;在人大隐静脉实验中,发现转基因合成基质金属蛋白酶组织抑制物 TIMP1、TIMP2 和 TIMP3,2 周后均能显著降低内膜增生,且这些都与血管平滑肌细胞迁移减少有关^[16]。反义基因,反义核酸技术是根据碱基互补原则、并能与靶基因或 mRNA 或 DNA 片段结合,分为寡聚核苷酸和重组于表达载体的反义核苷酸片段两种。反义核酸导入细胞后可以抑制相应靶基因或 mRNA 的复制、转录、翻译和表达,降低细胞内靶细胞基因表达蛋白质含量,具有高度选择性和亲和性。反义核酸技术已成为基因治疗血管再狭窄的手段之一,其中比较理想的靶向基因有 $c-myc$, $c-myb$, PCNA, PDGF, cdk2 等,用腺病毒转染一种反义基因转录抑制生成碱性成纤维细胞生长因子,能明显抑制静脉桥内膜增生^[17]。

2.6 激光治疗

利用激光治疗再狭窄无疑增加了一种新的治疗方法,有学者曾发现直接用 4 W 能量的激光照射血管,极易损伤血管内膜,不利于再狭窄防治;国内学者用光敏剂(Psd-007)灌注加血管腔内激光照射,照射能量为 37.5 J,结果血管中膜厚度、内膜面积与内弹力膜面积比均显著下降;最近国外学者用激光腔内射频消融激光治疗人大隐静脉狭窄,取得一定疗效,远期疗效还需进一步观察^[18]。

2.7 近距离放射治疗

血管腔内放疗是将放射源通过导管系统置入血管成形或吻合口处直接治疗,血管外放疗是经过血管外膜或透过一定的组织进行放疗^[19],也有将移植血管体外照射后再进行移植从而防治静脉桥再狭窄。

3 结论与展望

以上各种机理和治疗方法无疑为静脉桥再狭窄的防治提供了新的思路和策略,然而,从动物模型推广到人有其固有的危险性,在倡导广泛应用于人类之前,应作进一步的临床前研究。临床前试验研究表明,药物包括内皮素受体拮抗剂、硝基阿司匹林和铜蛋白调节剂等都非常有益的。关于血管外支架目前已进行针对 CABG 术后的临床试验,不久结果就会出来;转基因治疗的方法和所谓目的基因已进行许多研究,特别是对人的大隐静脉有关 NO 合成和 TIMP 已

作了充分评估,转基因合成 NO 能显著增加 NO 的合成和降低人大隐静脉的内膜增生。随着对再狭窄机制研究的深入,各种治疗方法的进一步完善以及多种方法的联合应用,有效预防静脉桥再狭窄一定会成为现实。

[参考文献]

- [1] Favalor R. Critical analysis of coronary artery bypass graft surgery: a 30 year journey [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1998, **31** (4 Suppl B): 1B-63B.
- [2] Newby AC. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture [J]. *Physiol Rev*, 2005, **85** (1): 1-31.
- [3] 从晓强, 孟晓萍, 李颖. 基质金属蛋白酶在动脉粥样硬化中的作用研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2007, **15** (5): 397-399.
- [4] Jeremy JY, Shukla N, Muzaffar S, et al. Reactive oxygen species, vascular disease and cardiovascular surgery [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2004, **2** (3): 229-236.
- [5] Muzaffar S, Shukla N, Angelini GD, et al. Prednisolone augments superoxide formation in porcine pulmonary artery endothelial cells through differential effects on the expression of nitric oxide synthase and NADPH oxidase [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, **145** (5): 688-697.
- [6] George SJ, Izzat MB, Gadsdon P, et al. Macroporosity is necessary for the reduction of neointimal and medial thickening by external stenting of porcine saphenous vein bypass grafts [J]. *Atherosclerosis*, 2001, **155** (2): 329-326.
- [7] Vijayan V, Shukla N, Johnson JL, et al. Long-term reduction of medial and intimal thickening in porcine saphenous vein grafts with a polyglactin biodegradable external sheath [J]. *J Vasc Surg*, 2004, **40** (5): 1 011-019.
- [8] Wan S, Arifi A, Chan M, et al. Differential, time-dependent effects of perivenous application of fibrin glue on medial thickening in porcine saphenous vein grafts [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2006, **29** (4): 742-747.
- [9] Wan S, Yin A, Shukla N, et al. The endothelin A receptor antagonist, BSF302146, is a potent inhibitor of neointimal and medial thickening in porcine saphenous vein-carotid artery interposition grafts [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2004, **127** (5): 1 317-322.
- [10] Muzaffar S, Shukla N, Angelini GD, et al. Hypoxia and the expression of gp91phox and endothelial nitric oxide synthase in the pulmonary artery [J]. *Thorax*, 2005, **60** (4): 305-313.
- [11] Wan S, Yin A, Bulbulia R, et al. Nitric oxide-donating aspirin (NCX 4016) inhibits neointimal thickening in a pig model of saphenous vein-carotid artery interposition grafting: a comparison with aspirin and morpholinisynonimine (SIN-1) [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2007, **134** (4): 1 033-039.
- [12] Vivekanthan DP, Penn MS, Sapp SK, et al. Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials [J]. *Lancet*, 2003, **363** (9 409): 662.
- [13] Wan S, Shukla N, Yin A, et al. Orally administered penicillamine is a potent inhibitor of neointimal and medial thickening in porcine saphenous vein-carotid artery interposition grafts [J]. *JTCVS*, 2007, **133** (2): 494-500.
- [14] 金旭, 宋存先, 朱文玲. 载基因支架治疗血管再狭窄[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, **14** (1): 83-85.
- [15] Tabuchi N, Shichiri M, Shibamiya A, et al. Non-viral in vivo thombomodulin gene transfer prevents early loss of thromboresistance of grafted vein [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2004, **26** (5): 995-1 001.
- [16] Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENTIV: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2005, **294** (19): 2 446-454.
- [17] Morishita R. Perspective in progress of cardiovascular gene therapy [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, **95** (1): 1-8.
- [18] Alessandra P, Manju K, Michele C, et al. Endovenous laser therapy and radiofrequency ablation of the great saphenous vein: analysis of early efficacy and complications [J]. *Journal of Vascular Surgery*, 2005, **42** (3): 488-493.
- [19] Sambeek MR, Hagenaars T, Tongeren RB, et al. Peripheral vascular brachytherapy: an introduction [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2000, **41** (9): 891-895.

(此文编辑 李小玲)