

炎症与支架内再狭窄

李建军

(中国医学科学院阜外心血管病医院冠心病诊疗中心, 北京市 100037)

[关键词] 冠心病; 支架; 炎症; 再狭窄

心血管疾病是目前西方国家引起死亡的主要原因,这一状况在将来相当长的时间内仍持续存在。而在心血管疾病中,冠心病(CAD)则是引起死亡的最主要的原因。目前冠心病患者的综合治疗主要包括危险因素的控制、药物治疗及血运重建技术。

经皮冠状动脉(冠状动脉)介入治疗(PCI)的出现被认为是冠心病治疗领域的重要进展。在过去的几十年中,血运重建技术的变革使得许多患者受益于PCI治疗,使得这些患者不必再接受创伤性更大的冠状动脉旁路移植术(CABG)。根据已经公开的数据,在美国每年有超过150万的患者接受介入治疗。

尽管介入治疗的设备及策略都在不断发展,介入治疗的潜在效果及安全性仍是介入治疗技术发展过程中应当关注的问题。即使在药物涂层支架(DES)时代,人们仍在不断研究介入治疗相关的并发症及其机制。炎症现象作为介入治疗中的核心机制之一,人们一直在对其进行深入的研究。本文将对现阶段炎症与介入治疗的研究进展,尤其是炎症与支架内再狭窄及其临床意义做一综述。

1 再狭窄: 冠状动脉介入治疗所面临的挑战

冠状动脉支架的使用可以降低单纯球囊扩张后再狭窄的发生率,其问世被认为是介入心脏病领域的一项重要革命。冠状动脉内支架的使用不仅能提高手术的成功率,而且由于降低了急诊CABG的需要,手术的安全性也得到提高。但是支架的使用仍存在一个严重的并发症——支架内再狭窄(ISR)。既往人们探讨了许多方法来处理ISR问题,包括球囊扩张、再次植入支架、旋切术、激光成形术等,即便如此,仍有30%~80%的患者会在支架内或支架边缘出现再狭窄。因此,了解ISR的发生机制,对于制定有效、安全的介入策略起着重要的作用。

再狭窄的发生机制长期以来被认为与球囊排空以后的

血管弹性回缩、血管损伤以后的内膜增生以及晚期负性重塑有关。关于这方面的基础及临床研究已经持续了10余年。尽管目前已有大量的试验对其进行研究,再狭窄的机制仍未被完全阐明。根据目前随即对照研究的资料,主要有三大类因素与再狭窄有关:介入损伤相关的因素、患者相关的因素、基因相关的因素。

介入损伤相关因素已被阐明与支架内再狭窄有密切的关系。其中,临床上影响再狭窄的重要的病变特征包括参照血管直径、术前最小管腔直径、病变长度、术后最小管腔直径。可以增加再狭窄发生率的患者相关因素包括糖尿病,急性冠状动脉综合征的临床类型及发生再狭窄的内在倾向。与之前的研究相一致,作者关于中国汉族人群的研究表明,传统的危险因素(例如高血压、高血脂、冠心病家族史等)与金属裸支架(BMS)和药物支架植入术后再狭窄的高发生率无关。另外,一些基因的变异被证明与转录活性和/或蛋白的合成有关。有趣的是,基因因素还与炎症的强度及支架术后的造影及临床效果有关。在过去的十几年中,许多研究证实炎症机制在内膜增生及ISR的过程中起着重要的作用。

2 冠状动脉支架: 炎症反应的刺激物

何种刺激可引起支架植入术后的炎症反应?一项试验研究表明在支架释放后10~15 min在支架损伤部位可以观察到白细胞募集。白细胞的侵袭与激活的血小板聚集有关。侵袭的白细胞、血小板和支架植入术后损伤的冠状动脉内皮细胞所产生的一系列功能改变,表现为细胞表面多种配体的明显增多:血小板激活了纤维蛋白原受体,白细胞表面的巨噬细胞表面抗原1及L选择素受体上调。而在没有进行介入治疗的狭窄血管部位则未观察到上述变化。最初在支架植入部位的炎症细胞的募集是由于内皮系统释放的强有力的化学趋化因子和白细胞介素介导的。

某些临床研究着重观察了支架植入术后炎症反应的早期标志物和起始物。Aggarwal等发现包括C反应蛋白(CRP)、IL-6、IL-1受体拮抗剂(IL-1Ra)、可溶性CD40配体(sCD40L)在内的炎性标记物中,sCD40L在冠状动脉支架植入术后10 min内升高幅度最大,这意味着sCD40可能是支架术后炎症过程的早期标志物。在肾动脉支架植入术后炎症反应的研究中,作者发现肾动脉植入支架可引起炎症反应,表现为血浆CRP和IL-6的升高。并且在肾动脉支架引起的炎症反应过程中,IL-6是早期的炎症细胞因子,而CRP

[收稿日期] 2009-06-12

[基金项目] 国家自然科学基金(30670861, 30871055),北京市自然科学基金(7082081),中国高等教育博士点项目专项研究基金(20060023044 20070023047)和阜外医院人才启动基金(2004190)。

[作者简介] 李建军,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向为冠心病、高脂血症、高血压等心血管疾病,Email为 lijunj@yahoo.com.cn。

则是晚期标记物。最近, Gach等测定急性冠状动脉综合征患者血清中的骨髓过氧化酶、乳铁蛋白、弹性蛋白酶、CRP、细胞因子(IL-6、IL-8、IL-11)。他们发现在不稳定性心绞痛患者中, 冠状动脉支架植入术后出现中性粒细胞的激活并伴随着炎症细胞因子及 CRP的升高。该研究指出在急性冠状动脉综合征患者接受 PCI治疗后, 骨髓过氧化酶可能在引起炎症反应中起到一定作用。这些介入治疗术后炎症反应的早期标志物可能是炎症瀑布发生的启动机制, 因此可能成为再狭窄治疗的靶点。Paroli等测定了稳定性心绞痛和急性冠状动脉综合征患者接受介入治疗术后 P物质(SP)、神经激肽 A(NKA)、速激肽、干扰素- γ (IFN- γ)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。他们发现与对照组相比, 慢性和急性冠状动脉疾病患者的血浆 IFN- γ 和 TNF- α 水平显著升高。与稳定性心绞痛患者相比, 急性冠状动脉综合征患者 15 min 时 NKA 和 IFN- γ 的水平明显升高。在介入治疗术中和术后的分析表明, 与基线水平相比, 慢性和急性冠状动脉综合征患者支架植入术后 15 min TNF- α 水平明显升高, 而 IFN- γ 水平仅在慢性冠心病患者中升高。另外, 在急性冠状动脉综合征患者血运重建术后 48 h NKA 和 SPA 的水平显著降低。以上数据表明在慢性和急性心肌梗死患者支架植入过程中, 速激肽的调节和/或细胞因子释放导致的促炎反应可能在心肌组织损伤和介入治疗术后长期的炎症并发症中起着重要的作用。

局部炎症反应的强度也会影响再狭窄的过程。有数据表明在支架植入术后即刻 IL-6明显升高的患者再狭窄的风险增大。并且 8B2单克隆抗体的抗体结合活性也十分重要, 该抗体可以与激活相关性的新表面抗原或 Mac-1(8B2)结合。这种分子可以增加白细胞与血小板及纤维蛋白原的结合, 它在支架植入术后 10 min 后升高, 与无再狭窄的患者相比, 术后出现再狭窄的患者其水平升高更为显著。因此, 局部炎症反应的强度及持续时间可能部分决定于个体的基因因素。实际上, 金属裸支架体内植入, 作为异物的存在, 可以引起敏感人群持续的炎症反应, 由此引起内膜增生和 ISR 的发生。Sardella及其同事等研究了 59 名稳定性心绞痛患者在接受支架治疗术后升高的炎症标记物。该研究表明在支架(包括药物支架)植入术后很短时间内(20 min), 包括 IL-1 β 和 IL-6在内的局部促炎症因子即可释放, 这些释放的促炎因子与斑块的破裂和/或内皮细胞的损伤有关。该研究揭示了早期的抗炎治疗有益于 PCI的临床预后。

支架导致的局部炎症可以诱发全身的炎症反应, 其作用是通过炎症介质如 IL-1、IL-6和 TNF- α 等介导的。这些分子可以使得肝脏合成急性期蛋白, 如 CRP, 增加血液中急性期蛋白的浓度, 使得炎症效应进一步扩大。作者之前的研究发现在肾动脉支架术后 30 min IL-6的水平升高, 6 h CRP的水平升高。在稳定性心绞痛、单支病变、基线 CRP水平正常的患者中, 成功的支架植入术后 CRP水平迅速升高, 在术后 48 h达到高峰。有趣的是, 支架术后 72 h CRP持续升高的患者在随访中发现出现心血管事件的风险增加。这些发现有力的证明了基因决定的个体因素可以影响支架引起的局部及全身炎症反应。因此, 再狭窄的风险可能取决于局部炎症反

应的强度及持续时间。另外, 再狭窄的风险也决定于全身炎症反应的强度及持续时间, 全身炎症也可以直接扩大局部炎症反应的过程。

3 炎症: 支架内再狭窄重要机制

PCI可以引起早期的炎症反应。炎症反应的强度可以通过高敏 CRP来测定, 它不仅与心肌缺血的再发有关, 而且与再狭窄的发生亦不无关系。目前认为介入治疗引起的全身炎症反应的强度对稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛患者的长期预后均有关。Kozinski及其同事研究接受血管成形术后发生再狭窄的患者是否发生炎症反应, 并评估稳定性和不稳定性心绞痛患者发生炎症反应的模式及强度。他们对接受单支球囊扩张术后植入支架的稳定性和不稳定性心绞痛患者与单纯接受球囊扩张术后出现再狭窄的患者进行对照研究。术前、术后 6 h、24 h、1个月测定其血清 CRP、血清淀粉酶 A(SAA)、TNF- α 、IL-10的水平。结果显示对再狭窄和稳定性心绞痛患者行介入治疗术后出现的炎症反应类似, 表现为 CRP和 SAA 的升高, 而对不稳定性心绞痛患者行介入治疗术后出现强度更大的炎症反应。每组患者术后 24 h CRP和 SAA 显著升高至峰值, 并且其基线水平与最高值明显相关。而术前再狭窄组 TNF- α 高于稳定性心绞痛组和不稳定性心绞痛组, 术后 6 h再狭窄组 TNF- α 水平较基线水平升高 2倍。稳定性心绞痛组和不稳定性心绞痛组术后 6 h和 24 h TNF- α 水平降低, 而在术后 1个月达到峰值。该研究提示介入治疗可以引起再狭窄患者出现全身炎症反应, 其反应模式与引起稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛出现的炎症反应模式不同。再狭窄组出现的术前 TNF- α 高水平及介入治疗引起的 TNF- α 进一步升高提示有必要进一步研究其在再狭窄过程中所起的作用。

CRP、SAA 和 IL-6的水平可以预测不稳定性心绞痛患者接受介入治疗后再狭窄的发生。但是亦有其它一些研究不支持上述结论。Gamma等研究了术前的炎症标志物水平能否评价稳定性心绞痛患者支架术后 6个月时复查血管造影的预后情况。他们在支架植入术前通过高敏免疫测定法检测血清 CRP、SAA 和 IL-6的水平, 术后 6个月复查血管造影定量测定其血管狭窄程度。结果显示术前炎症标志物的水平与稳定性心绞痛患者接受介入治疗后再狭窄的发生无关。他们的研究结论可以用以下原因来解释: 稳定性心绞痛和不稳定性心绞痛的病理机制不同; 具有抗炎作用的他汀类药物的广泛应用; 早期血管造影结果与临床终点的机制不同。另外, Blum等研究了 30 名连续的患者, 他们都接受了支架治疗并出现术后内皮功能失调, 术前及术后均测定其细胞因子水平。研究发现扩张术后内皮舒张功能严重受损的患者与没有严重内皮功能障碍的患者相比, 其介入治疗术前及术后 24 h 的 CRP浓度更高。因此内皮组织依赖性舒张功能异常与全身炎症状态有关, 而内皮组织非依赖性舒张功能异常与炎症反应无关。Yazdan 等研究了介入治疗对炎症标志物水平的影响。他们发现与稳定性心绞痛患者相比, 不稳定性心绞痛患者接受介入治疗术后 IL-6水平显著升高。然

而术后 1 个月的随访发现,稳定性心绞痛患者和不稳定性心绞痛患者的 IL-6 水平无明显差异。该研究提示 IL-6 可能与不稳定的动脉粥样硬化斑块有关,而术后 IL-6 的降低提示粥样硬化斑块的再内皮化与稳定。另外, Saleh 等发现是支架而不是包括巨细胞病毒、肺炎衣原体、EB 病毒、幽门螺杆菌、单纯疱疹病毒在内的病原体负荷与介入术后血浆 CRP 和 IL-6 的反应有关。

4 药物涂层支架: 抗炎器具

冠状动脉支架的出现标志着冠心病治疗进入一个新的阶段,但是 ISR 仍是目前临床上的主要并发症。内膜增生是 ISR 发生的主要机制,之前的许多研究表明炎症通过内膜增生在再狭窄过程中起着重要的作用。

药物支架的出现是冠心病介入治疗领域的又一次革命。最近基于紫杉醇和雷帕霉素药物涂层支架的临床试验表明药物支架可以显著降低介入治疗再狭窄的发生。除了抗增生作用外,药物涂层支架还有抗炎的特性,尤其是雷帕霉素及衍生物涂层支架。由于局部和全身炎症反应的强度和持续时间与内膜增生有关,因此药物支架的治疗效果可能与再狭窄的炎症机制有关。

众所周知冠心病的原因是由于内膜增生导致的斑块形成。在新生内膜中,平滑肌细胞 (SMC) 表达炎症细胞因子,例如 TNF- α 。这些细胞因子刺激平滑肌细胞的增生和迁移,引起内膜的增生。药物支架释放的雷帕霉素可以减轻冠状动脉的内膜增生。为了评价其作用机制, Adkins 等研究了雷帕霉素能否降低平滑肌细胞 TNF- α 的合成。他们用患者的隐静脉培养平滑肌细胞,细胞暴露于细菌脂多糖 (LPS)、LPS + 雷帕霉素及 LPS + 异丙肾上腺素 24 h 而没有经过加工的细胞作为对照组。然后除去培养基质分析其 TNF- α 含量。另外经过上述处理后细胞的活性通过测定线粒体活性进行评价。释放到培养基质中的 TNF- α 含量以 pg TNF- α /mg 细胞蛋白来表达。数据显示在对照组中,细胞介质中测定不出 TNF- α 含量。而添加了 LPS (10 g/L) 组的 TNF- α 含量在 24 h 为 (4321 + 705) ng/L; 与 LPS 组相比, LPS + 雷帕霉素 (1 μ g/L) 组 TNF- α 含量减少了 50%; 在 LPS + 异丙肾上腺素组 TNF- α 含量的减少程度相似; LPS、雷帕霉素、异丙肾上腺素均不影响细胞活性。该研究提示雷帕霉素可以抑制炎症介质如 LPS 刺激平滑肌细胞释放的 TNF- α 。雷帕霉素能够增加细胞内周期循环中的 AMP。因此,能有效释放雷帕霉素的支架其主要机制是抑制平滑肌细胞炎症细胞因子的表达。

实际上,对于血管成形术后的冠心病患者,雷帕霉素涂层支架具有显著的抗增殖、抗炎作用,并可以减少内膜的形成。近来,人们也在研究其影响内膜形成的具体机制。Nunberg 等系统分析了人类组织培养模型中雷帕霉素对基因表达的影响。血管成形术后,肾动脉阶段在分别在雷帕霉素或存在雷帕霉素 (100 ng/ml) 的情况下培养 21 天或 56 天。基因分析结果显示在 21 天时 2 312 个基因中有 264 个调节基因发生峰值改变。这些基因中的大多数与白细胞的募集及血管壁的炎症反应有关。同时发现一些趋化因子

和细胞因子,例如巨噬细胞趋化刺激因子 (M-CSF)、IL-1 β 、IL-8 β -趋化球蛋白等对血管损伤并无反应。同时损伤可以诱导一些利于白细胞募集的因子的表达,并刺激造血干细胞 (HPC)。雷帕霉素可以抑制前黏附基因和前炎症基因的表达,并下调与代谢、增殖、凋亡有关基因的表达。研究提示,即使是在缺乏白细胞的血管壁中,机械刺激也可诱导前炎症基因和前黏附基因的表达。这就是白细胞和造血干细胞募集的分子机制。通过抑制这些基因的表达,雷帕霉素可以减少血管损伤后白细胞和造血干细胞的募集,可以有效减少支架内再狭窄的发生。

另外,临床试验也证实了药物涂层支架的抗炎作用与降低 ISR 有关。目前已知药物涂层支架在早期和晚期均可以释放抗炎复合物。Gibson 等猜想药物涂层支架可能与介入治疗术后早期炎症标志物的减少有关。他们的临床试验随机入选了 741 名非 ST 段抬高的急性冠状动脉综合征患者,对其进行介入治疗,评价其临床保护作用。该研究分为 PROTECT 研究 (抗血小板和抗血栓药物对 PCI 术后微血管功能障碍和缺血的影响)、TIMI 30 研究 (急性心肌梗死溶栓治疗: 依替非巴肽联合半量溶栓药与比伐卢定对照)。研究测定了介入治疗术后 24 h 内 CRP、肌钙蛋白、肌酸激酶-MB (CK-MB)、sCD40L、IL-6、凝血酶原片段 F1、F2 和 RANTES (调节 T 淋巴细胞的表达和分泌) 等一系列生物学标志物。研究者经过慎重选择后决定是否使用药物支架。665 名患者接受药物涂层支架治疗,139 名患者植入金属裸支架,与金属裸支架组相比,药物涂层组的介入术前血管狭窄程度似乎更为严重 (92.0% 比 86.6%, $P = 0.04$)。TIMI 3 级血流两组间为: 57.9% 比 47.7%, $P = 0.003$ 。前降支为罪犯血管两组间为: 38.5% 比 18.4%, $P < 0.001$ 。与 BMS 组相比,药物支架组 CRP 和肌钙蛋白升高的水平较低 (CRP 的中位数为 2.1 mg/L 比 3.5 mg/L, 肌钙蛋白的中位数为 0.11 μ g/L 比 0.41 μ g/L), 即使对其接受随机治疗、治疗前氯吡格雷的使用、糖尿病、心外膜大血管开放程度、前降支病变的部位和心肌灌注进行调整后仍能得出类似的结论 (P 值分别为 0.036 和 0.039)。单因素分析后发现药物支架组 IL-6 水平较低,而多因素分析则得不出类似结论。CK-MB、sCD40L、凝血酶原片段 F1、F2 和 RANTES 在两组间没有明显差异。因此他们得出结论,与接受金属裸支架相比,非 ST 段抬高急性冠状动脉综合征患者接受药物涂层支架治疗可以降低其外周炎症和坏死标志物的表达。

Kim 等进一步的对比了 67 名患者接受 DES 及 BMS 治疗后血浆 CRP 的水平 (BMS 组 21 例; DES 组 46 例)。支架植入术前、术后 48 h、72 h、2 周分别测定其血浆 CRP 水平。他们发现 BMS 组术后 48 h、72 h 血浆 CRP 水平升高的更为显著。这意味着与 BMS 相比,DES 可以显著降低支架术后血浆 CRP 的水平,也可以解释 DES 对介入治疗术后诱发的急性炎症反应的强大作用。

另有研究表明,支架导致的局部炎症可能与药物涂层的体现有关。Endeavor 支架由于使用了 PC 技术,与其它药物支架相比,植入后局部炎症反应相对较轻,带来快速、完全、

功能完好的内皮修复, 获得了较低的晚期“追赶现象”发生率, 其远期的再狭窄机率亦相应减少。

简而言之, 炎症通过内膜增生在支架再狭窄过程中起着重要的作用。而在许多临床试验和介入心脏病领域的现实情况下, 药物涂层支架可以降低再狭窄的发生。尽管药物支架主要通过抗增殖作用降低再狭窄的发生, 但其抗炎作用也可以通过抑制介导的增殖过程起着重要的作用。

5 临床意义

目前已有大量的研究表明炎症在动脉粥样硬化的发生发展过程中起着重要的作用, 提示动脉粥样硬化是一种炎症性疾病。也有许多证据表明炎症通路在冠心病的不同阶段发挥着作用。尽管关于再狭窄的具体机制目前仍未完全明确, 之前的许多研究表明炎症在再狭窄的发生中起着重要的作用, 药物涂层支架通过其抗炎作用降低再狭窄的发生。除了其抗增殖特性, 与金属裸支架相比, 药物涂层支架的抗炎特性显著。然而, 当一种新的抗增殖方法出现 (例如当初的冠状动脉内放射治疗) 后, 判定其是否为最佳的介入治疗策略显得尤为重要。药物支架的使用同样存在这个问题, 因此, 加强其发生机制的研究尤为重要。

[参考文献]

[1] Xu Bq, Li JJ, Yang YJ, et al. A single center investigation of bare metal

or drug-eluting stent restenosis from 1633 consecutive Chinese Han population [J]. *Chin Med J*, 2006 **119** (7): 533-538

- [2] Lowe HC, Oesterle SN, Khachigian LM. Coronary in-stent restenosis: current status and future strategies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2002 **39** (2): 183-193
- [3] Li JJ, Li Z, Li J. Is inflammation a contributor for in-stent restenosis [J]? *Med Hypotheses*, 2007 **68** (5): 945-951
- [4] Li JJ, Fang CH, Jiang H, et al. Time course of inflammatory response after renal artery stenting in patients with atherosclerotic renal artery stenosis [J]. *Clin Chim Acta*, 2004 **350** (1-2): 115-121
- [5] Blum A, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Endothelial dysfunction and inflammation after percutaneous coronary intervention [J]. *Am J Cardiol*, 2004 **94** (11): 1420-423
- [6] Li JJ, Li J, Nan JL, et al. Coronary restenotic reduction of drug-eluting stenting may be due to its anti-inflammatory effect [J]. *Med Hypotheses*, 2007 **69** (5): 1004-009
- [7] Li JJ, Zhang YP, Wang C, et al. Impact of direct sirolimus-eluting stent implantation on the early systemic inflammatory response compared with complementary stent implantation [J]. *Coron Artery Dis*, 2009 **20** (1): 65-70
- [8] Li JJ, Qin XW, Yang XC, et al. Randomized comparison of early inflammatory response after sirolimus-eluting stent vs bare metal stent implantation in native coronary lesions [J]. *Clin Chim Acta*, 2008 **396** (1-2): 38-42
- [9] Li JJ. Inflammatory response, drug-eluting stent and restenosis [J]. *Chin Med J*, 2008 **121** (6): 566-572
- [10] Saleh N, Svane R, Jensen J, et al. Stent implantation, but not pathogen burden, is associated with plasma C-reactive protein and interleukin-6 levels after percutaneous coronary intervention in patients with stable angina pectoris [J]. *Am Heart J*, 2005 **149** (5): 876-882

(此文编辑 李玲玲)