

· 文献综述 ·

[文章编号] 1007-3949(2010)18-10-0828-05

## 静脉移植体病变的病理过程及其影响机制

赵小红<sup>1,2</sup>, 许云云<sup>1,2</sup>, 石毅<sup>1,2</sup>综述, 李朝红<sup>2</sup>审校

(1. 中山大学中山医学院 07级八年制临床医学系; 2. 中山大学中山医学院组织学与胚胎学教研室, 广东省广州市 510089)

[关键词] 冠心病; 静脉移植体; 血管重构; 高血压; 生物机械力

[摘要] 冠状动脉旁路移植术广泛用于临床治疗冠心病, 自体静脉是移植血管的主要来源, 但移植术后再狭窄大大降低了手术成功率。临床跟踪研究发现大约半数的病人术后 10 到 15 年后静脉移植体会有不同程度的增生再狭窄甚至阻塞, 引发严重的后果。因此, 深入了解静脉体进入动脉循环环境后的病变过程及其机制具有重要意义。文章介绍了正常血管的发育与调控, 比较动、静脉血管生理差异, 讲述静脉移植后动脉化及再狭窄的病理过程, 分析各种病变的影响因素及作用机制并展望未来各种治疗前景。

[中图分类号] R36

[文献标识码] A

### Pathogenesis and Mechanism of Vein Graft Disease

ZHAO Xiaohong<sup>1,2</sup>, XU Yunyun<sup>1,2</sup>, SHI Yi<sup>1,2</sup>, and LI Chaohong<sup>2</sup>

(1. 8-Year System Clinical Medicine, Grade 2007, Medical School of Sun Yat-sen University; 2. Department of Histology and Embryology, Guangzhou, Guangdong 510089, China)

[KEY WORDS] Coronary Artery Disease; Vein Graft; Vascular Remodeling; Hypertension; Biomechanical Stress

[ABSTRACT] Coronary artery bypass grafting (CABG) is a highly effective method in the treatment of coronary heart disease (CAD). However its effectiveness is impeded by the limited life expectancy of vein grafts which are the most common types of conduits used. Many reports presented follow-up angiographic data on large cohorts of patients demonstrating that approximately one-half of vein grafts fail within 10 to 15 years of surgery and that graft failure is associated with worse clinical outcomes. Therefore, understanding the venous-specific pathophysiological and molecular mechanisms of vein graft adaptation is important for clinical vein graft management. This overview describes the normal development and regulation of vessels, compares the differences between artery and vein, introduces the adaptive response of vein graft to the arterial environment during the post-surgical process and its molecular mechanism, and discusses various therapeutic prospects.

静脉是血管移植优良的导管材料, 临床上常用于动脉旁路移植术治疗冠心病, 具有供区广泛、取材简便、管径可供选择、供区损害小等优点。动脉和静脉体内所处环境不同, 各具特异的生物学特性, 术后静脉移植体动脉化重构是移植体适应动脉环境正常而必要的过程。但是, 移植体静脉的过度血管重构以致再狭窄是移植手术失败的常见原因。因此, 很有必要深入研究移植体动脉化重构再狭窄的病理过程及分子机制, 为临床针对性治疗提高动脉旁路移植手术成功率提供理论基础。本文综述了正常血管的发育与调控、静脉移植后动脉化重构、再狭窄病变过程及其影响因素和分子机制的进展, 展望未来的治疗靶点和临床应用前景。

### 1 正常血管的结构功能与发育调控

血管分为动脉、静脉和毛细血管, 动脉由粗到细逐级分支, 静脉由细到粗逐级汇合。除毛细血管外, 血管管壁分为内膜、中膜和外膜三层, 内膜和外膜在所有血管中结构和功能相似, 只有中膜变化最大。内膜由单层内皮细胞 (endothelial cell EC) 和内皮下层组成。动脉 EC 沿血流方向呈长梭型, 静脉 EC 圆而扁平, 静脉血管具有静脉瓣。血管外膜由结缔组织组成, 包括结缔组织细胞 (如成纤维细胞、未分化介充质细胞等) 和细胞间质 (胶原纤维、弹性纤维等)。血管中膜是管壁中最厚、结构变化最大的一层, 其厚度随血管内压力不同而不同。大动脉中膜含大量弹性膜, 其间有小量平滑肌细胞 (smooth muscle cell SMC)、弹性纤维、胶原纤维和基质。中动脉中膜含大量 SMC, 内外弹性膜明显。小动脉和微动脉与中动脉结构相似, 只是管腔和管壁逐渐变得更小、更薄, SMC 相应地由数层变为单层, 内弹性膜明显。相比于同级动脉, 静脉管腔大、管壁薄, 只有一到数层 SMC, 大静脉只有一层内弹性膜, 且呈不连续的片段。静脉中膜 SMC 较少, 血管壁外层有结缔组织和少量纵行 SMC 束。

血管的结构与功能密切相关。EC 单层扁平, 表面光滑,

[收稿日期] 2010-07-27 [修回日期] 2010-09-28

[基金项目] 国家自然科学基金 (30570762 和 30871023)、广东省自然科学基金 (8151008901000044)、高等学校博士学科点专项科研基金 (20090171110049) 及 2010 中山大学暑期业余科研基金 (9/1)

[作者简介] 赵小红, 2007 级 8 年制临床医学专业学生 (医学博士生), 研究方向为血管重构分子机制与防治。通讯作者李朝红, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管重构分子机制与防治, E-mail 为 lichaohongz@yaho.com。

与血液摩擦力低,可减少血流的剪切力 (shear stress),能分泌血管活性物质且再生能力很强。但 EC 的机械性质相当脆弱,容易受高剪切力或者外力损伤。中膜弹性膜和 SMC 决定血管壁的力学性质。中膜弹性膜可抵抗血压产生的使管壁向外扩张的机械牵张力 (stretch stress),通过其弹性扩张/回缩,可将心脏间歇性射入血管内的血液转换为持续性的血液流动,从而起到弹性储器或心脏辅助泵作用。中膜 SMC 的收缩/舒张可使管径缩小或扩大,调节分配到身体各部或器官的血流量,起器官血流分配器的作用。由于微、小动脉体内数量多、分布广,因而 SMC 的收缩/舒张可以明显地引起血压的升高/降低,故称之为阻力血管。任何引起 SMC 增殖、肥大或合成细胞外基质增加的因素,都可引起高血压。由以上血管的正常结构和功能可见,血管壁是由多种材料按照一定的比例和结构组成的复合材料。并且,血管壁是有生命的,可随自身所处环境的变化在几何结构、组织成分和生物性质上进行适应性调节,即血管重构 (vascular remodeling)。

然而,胚胎发育初期,血管没有动静脉之分。心血管系统分化后,心脏跳动推动血液循环才逐步形成动脉和静脉。动静脉发育过程如细胞分化、迁移等受一系列基因的调控。例如, Sonic hedgehog (Shh) 是一类在胚胎发育过程中起关键作用的信号调节因子。动脉内皮细胞中, Shh 诱导血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor VEGF) 的生成,后者激活 Delta-Notch 信号通路,通过信号级联放大最终诱导动脉特异性标志分子 Ephrin-B2 的表达,同时抑制静脉特异性标志分子 Eph-B4 的表达。而在静脉内皮细胞中调节作用刚好相反,结果 Ephrin-B2 和 Eph-B4 的特异性表达使血管定向分化为动/静脉<sup>[1]</sup>。但 Ephrin 表达的血管特异性具有可塑性,表现为动脉环境下静脉移植体 Eph-B4 表达下调,静脉特异性丢失,而 Ephrin-B2 表达并未见明显增加,提示静脉移植体结构与正常动脉存在一些差别<sup>[2]</sup>。这种 Ephrin 表达的变化是否可以反映出移植静脉的病变过程? Kristy Red-Horse 等<sup>[3]</sup>最新研究对此给予了初步证实,他们发现已分化的静脉血管能够通过发育重建变成动脉血管。这一研究结果为血管工程提高静脉移植手术成功率展示了新的希望。

动脉和静脉作为体内输送血液的管道,又受到血液流动产生的生物机械力的直接调控。血液是一种黏性液体,在血管内流动时对管壁至少可以产生两种机械力:(1)剪切力,指血流对 EC 的切向作用力,只对内膜 EC 直接作用。(2)牵张力 (stretch stress),指血流产生的与管壁垂直向外扩张的力,对管壁所有细胞起作用。它可以张应力 (tensile stress) 表示,与跨壁压、血管半径成正比,与血管厚度成反比,这意味着当跨壁压增加时,需要血管壁增厚才能保持血管的正常张应力<sup>[4]</sup>。因此牵张力是引起管壁增厚的主要力学因素。在体血管管壁牵张力随着心脏泵血发生周期性变动。许多资料显示,血流动力学作用是发育阶段刺激血管细胞分化的关键因素。我们及其他实验室的一系列研究均显示,剪切力和牵张力均分别调节血管 EC 和 SMC 的分化、迁移、增殖,影响其细胞形态、表型等。而不同的血流动力学作用诱导产生

的动静脉具有明显的形态和功能差异<sup>[5]</sup>。

## 2 移植体病变

冠状动脉旁路移植术 (CABG) 自从 60 年代出现以来一直是手术治疗冠心病最有效的方法,它通过一段移植的血管,称为“移植体”,使血液绕过梗塞的冠状动脉而改道流动,达到血液“绕行 (bypass)”的目的。下肢静脉是临床上最常用的导管材料。移植后静脉暴露在动脉循环的血流环境中,其组织成分和结构会逐渐发生适应,称之为“动脉化”。静脉动脉化是一个复杂的变化过程,包括细胞分化、迁移、凋亡、细胞外基质的合成降解以及成分改变、某些细胞因子和生长因子的合成分泌等,最终使血管壁变厚<sup>[6-7]</sup>。静脉移植后内膜适度增长,血管合理重构以适应环境变化被认为是成功的移植。但是,异常、过度的重构,通常表现为内膜大量增生病变导致再狭窄,最终静脉移植失败。

对于移植体的病变过程,早在 1998 年 Xu 课题组<sup>[8]</sup>利用 C57 小鼠将其颈静脉或下腔静脉移植到颈动脉建立了理想的动物研究模型,研究结果与临床观察结果相符。一般而言,病变主要分为三个过程:急性血栓形成、亚急性阶段内膜增生和后期加速的血管粥样硬化。术后早期 (1 个月内),形成急性血栓是手术失败的主导诱因,主要由手术技术因素造成,例如植入静脉与目标冠状动脉尺寸不合形成湍流损伤血管、移植过程中的内皮损伤等。血管内皮层的缺损会引发血管收缩、血小板粘连,继发形成急性血栓。在亚急性期 (1 到 12 个月),内膜增生明显。内皮损伤,静脉中膜平滑肌由于失去了抑制作用而大量增生、迁移进入内膜,血管内膜增厚以适应冠状动脉内的高压环境。在病变晚期 (1 年以后),粥样硬化斑块导致移植静脉再狭窄和堵塞<sup>[7]</sup>。静脉移植体后期的粥样硬化跟动脉粥样硬化基本相似,但其粥样硬化进程更为迅速,而且多为弥漫性病变,向心性发展,纤维帽更薄更脆,因此更容易破裂引起栓塞<sup>[9]</sup>。研究还发现,下肢静脉移植体血管重构会使管壁刚性增加,这是血管弹性成分改变、胶原纤维丢失的结果,提示胶原等血管成分的重构可能与移植失败相关<sup>[10]</sup>。

目前研究普遍认为内膜异常增生是静脉移植后再狭窄的关键原因。新内膜形成按时间顺序可分为五步:(1)血小板激活及下游反应;(2)炎症发生,白细胞聚集;(3)凝级级联反应激活;(4)平滑肌细胞迁移;(5)分化。内膜增生涉及到很多细胞因子、生长因子和生物信号分子的共同作用,最终使平滑肌细胞由收缩型转变为合成型,主要表现为胞浆内  $\alpha$  肌动蛋白含量下降,粗面内质网和核糖体增多,细胞核朝向改变,由梭形发生扭曲、变大变圆,并且大量向内膜迁移<sup>[6-7]</sup>。尽管大量的研究工作一直在进行当中,内膜增生的生理病理机制尚未完全清楚。

## 3 机制探讨

移植体的重构过程复杂而漫长,受体内神经体液等因素的综合影响。大量研究从不同角度对其影响机制进行探讨。

血流动力学、糖尿病、血脂异常、免疫/炎症反应、一些心血管疾病的危险因素等都影响静脉移植体的重构过程,引发病变。

### 3.1 血流动力学

血流动力学不但调控血管发育而且在血管重构中也起重要作用。生理条件下,血管壁不断适应血流和血量的变化。相比动脉,静脉中的血压、剪切力、牵张力和搏动均较小,顺应性高,这有利于静脉适应局部血量的变化。而且,在动静脉瘘和曲张静脉中观察到静脉较容易通过改变管壁结构适应新环境。移植后,静脉内血流动力学作用改变,表现为管内血流量大大增加、血压大幅升高,促使血管重构——静脉动脉化。静脉管壁会相应增厚以抵抗张应力增大,保持血管稳态。这种重构现象跟长期高血压下动脉血管的重构相似<sup>[4]</sup>。

血管壁的所有成分,包括内皮细胞、平滑肌细胞和细胞外基质,都受血流动力学影响。剪切力主要作用于内皮细胞,而牵张力主要作用于平滑肌细胞<sup>[11]</sup>。机械应力在细胞、分子以及基因水平改变组织的结构与功能特征,机械变形作用激活离子通道与相关受体,通过信号传导,引起血管重构<sup>[12]</sup>。

**3.1.1 剪切力** 血流速率升高、剪切力增大被认为是早期调节移植体重构的关键因素。内皮细胞感受剪切力变化并进行调节。高剪切力作用下移植体重构的结果是内膜大量增生变厚、管腔半径稍为增大<sup>[13]</sup>。生理条件下,静脉内皮细胞在低剪切力作用下由内皮型一氧化氮合酶(eNOS)催化合成血管内源性舒血管因子一氧化氮(NO)。动脉化早期,NO在保持静脉特征、血小板激活、血栓形成和炎症反应中起重要作用。剪切力急速大增后静脉组织稳态被打破,内皮损伤,激活诱导型一氧化氮合酶(iNOS),NO浓度大大上升,最终促进内膜增生<sup>[14]</sup>。

高剪切力损伤内皮细胞。内皮损伤后暴露内皮下基质,血小板黏附、聚集,形成血栓。很多细胞因子、生长因子和生物活性物质参与这个过程,如血小板源生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子(transforming growth factor, TGF- $\beta$ )、白细胞介素1(IL-1)和IL-6、IL-8等。研究表明这些因子表达具有时间差异,例如IL-1表达先于IL-10而且均受剪切力的调节<sup>[15]</sup>。这种表达的时间差异对于临床上干预治疗具有指导意义。

**3.1.2 牵张力** 牵张力主要影响血管平滑肌。正常情况下,平滑肌细胞增殖和凋亡均维持在较低水平并保持平衡。血管受损或血流动力学改变后,增殖和凋亡的速率提高以应对刺激。当增殖和凋亡失衡时,平滑肌细胞大量增殖并异常迁移,血管发生病变。我们的研究发现,牵张力能够激活PKC $\delta$ 信号通路调节平滑肌细胞迁移<sup>[16]</sup>。同样,机械力激活平滑肌中ERK磷酸化、Akt/PKB磷酸化和Rho/Rho-kinase等信号通路,这些信号通路的激活使细胞表型改变,增殖迁移进入内膜层形成新内膜<sup>[17]</sup>。

总而言之,静脉暴露在动脉系统中受血流动力学作用会进行动脉化重构,过程如下:(1)血流动力学变化导致内皮

剪切力或血管壁牵张力改变;(2)机械力的变化诱导血管重构;(3)血管重构企图使剪切力或牵张力回复正常范围。同时有研究指出,静脉移植后血管重构不仅受新的血流动力学环境影响,而且与移植体原本的血流动力学环境有关;内膜增生与新施加的机械应力有关,也与移植体所承受的机械力改变程度有关。血管重构的最终目的是使机械应力恢复正常,如果静脉移植后与先前所处环境相比血流动力学因素变化较小,重构作用也相对较小。因此截取体内不同部分的静脉进行旁路移植术效果有差异。实验结果表明,下肢静脉血管移植后变化最小,效果最好<sup>[18]</sup>。最近研究发现,管腔扩张性重塑也是移植体应对动脉环境的一种机制,并且高胆固醇膳食会加速这种变化过程<sup>[19]</sup>。

### 3.2 免疫/炎症反应

手术和动脉血流会造成血管损伤,引发免疫/炎症反应。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )和IL-1是触发粘连分子基因表达和诱导其他促炎症细胞因子合成的首发炎症因子,并且在体外实验中能影响平滑肌细胞的迁移分化<sup>[20]</sup>。

参与新内膜形成的生长因子有PDGF、VEGF、胰岛素样生长因子1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和TGF- $\beta$ 等,受体大部分为酪氨酸激酶受体,能激活胞内MAPK信号通路和(P13K)-Akt/PKB通路,这些信号通路最终影响平滑肌细胞增殖、分化、迁移。因此这些生长因子在内膜增厚过程中起重要作用。血小板和平滑肌均能产生PDGF,它作为强效的平滑肌促有丝分裂剂,是导致内膜增生的重要介质之一。VEGF作为新内膜形成的负性调节因子,主要通过促进损伤血管内皮再生、增加NO释放以及与其他生长因子信号通路相互作用而发挥作用<sup>[21]</sup>;VEGF也是血管分化中关键的起始分子,因此VEGF可能在动脉化过程中维持静脉特异性<sup>[2]</sup>。IGF-1是影响血管中平滑肌细胞分化的关键因子,而平滑肌分化是内膜增生的必要过程。牵张力刺激静脉平滑肌中IGF-1和IGF-1受体(IGF-1R)的表达,继而激活下游PI3K-AKT/PKB信号通路调节平滑肌的细胞周期,诱导平滑肌分化。同源丢失性磷酸酶张力蛋白(phosphatase and tension homologue, PTEN)基因的表达升高能抑制IGF-1诱导的平滑肌分化,因而能抑制内膜增生<sup>[22]</sup>。这也为临床上基因治疗控制静脉移植体内膜增生提供新的思路。

### 3.3 糖尿病

流行病学显示,70%~80%的糖尿病患者死于心血管并发症。糖尿病患者加速的动脉粥样硬化性心脏病和心肌病的发生除高血糖之外,主要还与其常合并脂质代谢异常、高血压发生率增加、血流变学异常及胰岛素抵抗或高胰岛素血症等有关<sup>[23]</sup>。研究发现,对比非糖尿病患者,糖尿病患者CABG术后移植体粥样硬化发生率高,保持通畅时间缩短<sup>[24]</sup>。Salzberg等<sup>[25]</sup>利用2型糖尿病鼠成功建立了静脉移植的动物研究模型,并发现糖尿病加速移植体病变与其显著增加血管壁细胞外基质和平滑肌的沉积相关。但目前关于糖尿病影响移植体静脉病变的机制尚未阐明,可能与糖基化

终产物增多有关<sup>[26]</sup>。

### 3.4 血脂异常

作为心血管疾病独立的危险因素,血脂异常同样与移植体病变相关。细胞实验发现,人血管内皮细胞生长会受高血脂血清抑制,并且这种抑制作用可逆,正常血清取代高血脂血清后,生长抑制作用解除。这提示高血脂可能抑制移植静脉内皮修复过程<sup>[27]</sup>;动物实验结果显示,高胆固醇血症诱导移植体中组织因子表达,合成量增加,从而促进增生加速再狭窄<sup>[28]</sup>;同时,我们的研究结果也发现,载脂蛋白 E 基因敲除小鼠血液中高胆固醇含量会促进移植体粥样硬化斑块的形成<sup>[29]</sup>。回顾性研究及临床试验表明,降脂治疗能提高 CABG 病人术后静脉移植体的通畅率<sup>[30]</sup>。这些研究结果均表明高血脂是静脉移植体病变的危险因素,但其具体机制尚未有定论。冠心病病人常常患有代谢综合征、血脂代谢异常,提示注意控制血脂、采取降脂疗法对 CABG 术后病人具有重要意义。

### 3.5 其他影响因素

静脉移植体自身缺陷亦可加速病变过程,如移植体移植前已有不同程度的内膜增生是移植后再狭窄高危因素;此外,手术时移植体的外膜损伤程度与继发的内膜增生直接相关。新近研究证实,同型半胱氨酸(Hcy)、核因子 KB 和神经肽 Y(NPY)等都会影响血管重构<sup>[31-33]</sup>。病变过程中也涉及很多基因以及转录因子的作用,如 Rb 蛋白、E2F 和 p53 等<sup>[17,22]</sup>,我们的实验也证实静脉移植体 p53 缺乏会加速移植后的内膜增生<sup>[34]</sup>。这都为将来临床治疗提供证据。

静脉移植体病变是很多因素共同作用的结果,门静脉高压诱导内脏静脉动脉化、肾透析血管痿病变、血管通路狭窄等,这些病变过程跟其有相似之处,都是静脉处于新的动脉血流环境中,由各种因素例如湍流、高剪切力、内皮损伤等激活很多信号通路引发血管重构、内膜增生,最终血管通路狭窄甚至阻塞<sup>[35,36]</sup>,但它们又各具特点。通过对比研究,能更好地了解血管病变的生物学机制。

## 4 展望

血管重构是一个动态的过程,从胚胎发育开始体内血管就不断处于重构过程以适应环境的变化。了解正常重构与病变的过程、机制、影响因素有利于我们对疾病的控制。许多研究者不断寻找能够延缓甚至阻止血管病变再狭窄的方法,例如有研究发现,免疫抑制治疗能抑制免疫反应对血管壁的损害,提高搭桥通畅率<sup>[37]</sup>,但心脏病人常患有高血脂,免疫抑制疗法会加剧病人原有的血脂障碍,所以仍需更深入全面的研究。与此同时,很多新颖的疗法也逐步提出,如有研究者认为病变是一个失衡的过程,随着病变机制的逐渐清晰,我们可以采取分子干预的办法,同时调节正性和负性因子使其达到平衡避免病理的发生<sup>[38]</sup>。干细胞治疗也被大量提出,并且进行了大量的体内外研究以寻求良好的解决方法<sup>[39]</sup>。揭示血流动力学异常对移植体重构的直接作用机制,并指导寻找新的机械力信号作用靶点,有望阻止移植体重构的病变发生<sup>[12,17]</sup>。

自静脉移植应用于临床以来,尽管对静脉移植体病变的机制进行了大量研究,但目前我们仍然未能找到抑制病变的有效疗法。因此,更多关于移植体病变的深入研究有待进一步开展,并希望通过科学研究有助于临床上提高动脉旁路移植术的成功率,改善冠心病患者的生命质量。

### [参考文献]

- [1] Swift MR, Weinstein BM. Arterial-venous specification during development [J]. *Circ Res* 2009; **104**: 576-588
- [2] Kudo FA, Muto A, Maloney SP, et al. Venous identity is lost but arterial identity is not gained during vein graft adaptation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; **27** (7): 1562-571
- [3] Kristy RedHorse Hiroo Ueno Irving L, et al. Coronary arteries form by developmental reprogramming of venous cells [J]. *Nature* 2010; **464** (25): 549-554
- [4] Hayashi K, Naki T. Adaptation and remodeling of vascular wall biomechanical response to hypertension [J]. *J Mech Behav Biomater* 2009; **2** (1): 3-19
- [5] Gordon MR, Peter HL, Alan BL. Roles of hemodynamic forces in vascular cell differentiation [J]. *Annals Biomater Engin* 2005; **33** (6): 772-779
- [6] Muto A, Model L, Ziegler K, et al. Mechanisms of vein graft adaptation to the arterial circulation: insights into the neointimal algorithm and management strategies [J]. *Circ J* 2010; **74** (8): 1501-512
- [7] Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention [J]. *Can J Cardiol* 2009; **25** (2): e57-62
- [8] Zou YP, Hermann Dietrich Hu YH, et al. Mouse model of venous bypass graft arteriosclerosis [J]. *Am J Pathol* 1998; **153** (4): 1301-310
- [9] Hassantash SA, Bkdeli B, Kalantarian S, et al. Pathophysiology of ortho-coronary saphenous vein bypass graft disease [J]. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2008; **16** (4): 331-336
- [10] Owens CD, Nicole Wake Jeffrey G, et al. Early biomechanical changes in lower extremity vein grafts—distinct temporal phases of remodeling and wall stiffness [J]. *J Vasc Surg* 2006; **44** (4): 740-746
- [11] Gusic RJ, Richard Myung Matus Peiko, et al. Shear stress and pressure modulate saphenous vein remodeling ex vivo [J]. *J Biomech* 2005; **38** (9): 1760-769
- [12] Li C, Xu Q. Mechanical stress-initiated signal transduction in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo [J]. *Cell Signal* 2007; **19** (5): 881-891
- [13] Chatzizisis YS, Ahm et Um it Coskun Michael Jonas, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior [J]. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49** (25): 2379-393
- [14] Hattori K, Dai Yananouchi Hiroshi Banno, et al. Celiprolol reduces the intimal thickening of autogenous vein grafts via an enhancement of nitric oxide function through an inhibition of superoxide production [J]. *J Vasc Surg* 2007; **46** (1): 116-123
- [15] Jiang Z, Scott A, Berceci, et al. Wall shear modulation of cytokines in early vein grafts [J]. *J Vasc Surg* 2004; **40** (2): 345-350
- [16] Li C, Wang F, Leiges M, et al. Mechanical stress-activated PKC delta regulates smooth muscle cell migration [J]. *FASEB J* 2003; **17** (14): 2106-108
- [17] Kozai T, Masato Eto Zhong Yang, et al. Statins prevent pulsatile stretch-induced proliferation of human saphenous vein smooth muscle cells via inhibition of Rho/Rho-kinase pathway [J]. *Cardiovasc Res* 2005; **68** (3): 475-482
- [18] Zocabo Y, Daniel Bía Franco M, et al. Changes in vein dynamics ranging from low to high pressure levels as a determinant of the differences in vein adaptation to arterial hemodynamic conditions [J]. *Artif Organs* 2007; **31** (7): 575-580
- [19] Wong AP, Wong Amy P, Nafiseh Nilij, et al. Expansive remodeling in venous bypass grafts: novel implications for vein graft disease [J]. *Atherosclerosis* 2008; **196** (2): 580-589

- [20] Rectenwald JE, Moklawer LL, Huber TS, et al. Direct Evidence for Cytokine Involvement in Neointimal Hyperplasia [J]. *Circulation*, 2000 **102** (14): 1 697-702
- [21] Hutter RV, Carrick FE, Vakilvizio C, et al. Vascular endothelial growth factor regulates reendothelialization and neointima formation in a mouse model of arterial injury [J]. *Circulation*, 2004 **110** (16): 2 430-435
- [22] Mitra AK, Guanghong Jiah, Deepak M, et al. Temporal PTEN inactivation causes proliferation of saphenous vein smooth muscle cells of human CABG conduits [J]. *J Cell Mol Med*, 2009 **13** (1): 177-187.
- [23] 李朝红, 谢富康, 徐清波. 生物机械力诱导蛋白激酶 C $\beta$ 活化促进血管平滑肌细胞增殖 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005 **13** (5): 555-556
- [24] Ding R, Hu DY, Xia K, et al. Increased RhoA/ROK mRNA expression and function in diabetic vein grafts compared with nondiabetic vein grafts and diabetic arterial grafts [J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 2010 **58** (3): 148-153
- [25] Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A, et al. Increased neointimal formation after surgical vein grafting in a murine model of type2 diabetes [J]. *Circulation*, 2006 **114** (1 Suppl): B02-307.
- [26] Massimo Chello, Cristiano Spadaccin, Mario Lusini, et al. Advanced glycation end products in diabetic patients with optimized glycaemic control and their effects on endothelial reactivity: possible implications in venous graft failure [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2009 **25**: 420-426
- [27] Meinhart J, Hallmayer WM, Deutsch M, et al. Hyperlipidemia coincides with reversible growth impairment of cultured human autologous endothelial cells [J]. *Endothelium*, 2002 **9** (4): 239-246
- [28] Meisel SR, Ouyang Y, Fishbein MC, et al. Prolonged hypercholesterolemia-induced tissue factor expression in rabbit vein grafts: a potential mechanism for graft failure [J]. *Coron Artery Dis*, 2010 **21** (2): 97-103
- [29] Hermann Dietrich, Yanhua Hu, Yiping Zou, et al. Rapid development of vein graft atheroma in apoe-deficient mice [J]. *Am J Pathol*, 2000 **157**: 659-669
- [30] Mitsumasa Hata, Tadateru Takayama, Akira Sezai, et al. Efficacy of aggressive lipid controlling therapy for preventing saphenous vein graft disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 2009 **88**: 1 440-444
- [31] Pereira AC, Ayumi A, Miyakawa, et al. Dynamic regulation of MTHFR mRNA expression and C677T genotype modulate mortality in coronary artery disease patients after revascularization [J]. *Thromb Res*, 2007 **21** (1): 25-32
- [32] Castier Y, Bhamarankhelawon, Stephanie Riou, et al. Role of NF-kappaB in flow-induced vascular remodeling [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2009 **11** (7): 1 641-649
- [33] Kuo LE, Abe K, Zukowska Z. Stress, NPY and vascular remodeling: implications for stress-related diseases [J]. *Peptides*, 2007 **28** (2): 435-440
- [34] Ursula Mayr, Manuel Mayr, Chaohong Li, et al. Loss of p53 accelerates neointimal lesions of vein bypass grafts in mice [J]. *Circ Res*, 2002 **90**: 197-204
- [35] Roy-Chaudhury P, Lee TC. Vascular stenosis: biology and interventions [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2007 **16** (6): 516-522
- [36] Li WG, Chen YL, Chen JX, et al. Portal venous arterialization resulting in increased portal inflow and portal vein wall thickness in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2008 **14** (43): 6 681-688
- [37] Matia I, Varga M, Lodererova A, et al. The positive effect of immunosuppression on adaptation of venous allografts to arterialisation in rats [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010 **39** (4): 478-484
- [38] Conte MS. Molecular engineering of vein bypass grafts [J]. *J Vasc Surg*, 2007 **45** (Suppl A): A74-81.
- [39] Zhu S, Malhotra A, Zhang L, et al. Human umbilical cord blood endothelial progenitor cells decrease vein graft neointimal hyperplasia in SCID mice [J]. *Atherosclerosis*, 2010

(此文编辑 许雪梅)