

冠状动脉旁路移植术后静脉移植物内膜增生的发病机制

邱雪峰 综述, 董念国 审校

(华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管外科, 湖北省武汉市 430022)

[关键词] 静脉移植物; 内膜增生; 冠状动脉旁路移植术

[摘要] 动脉桥管在冠状动脉旁路移植术中广泛使用且明显提高了远期效果, 但静脉移植物仍然是使用最多的桥管。研究表明静脉移植物 10 年通畅率约为 60%。静脉移植物再狭窄发病机制包括血流动力学变化导致血管壁受损, 血栓形成和血管平滑肌迁移、增生, 以及随后发生动脉粥样改变等。本文就静脉移植物再狭窄的发生机制作一综述。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Pathogenesis of Vein Graft Disease After Coronary Artery Bypass Grafting

QIU Xue-Feng, and DONG Nian-Guo

(Department of Cardiovascular Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

[KEY WORDS] Vein Graft; Neointimal Hyperplasia; Coronary Artery Bypass Grafting

[ABSTRACT] Although arterial conduits are widely used and have improved the long-term results of coronary artery bypass grafting, vein grafts remain important additional conduits in coronary surgery. Newer studies show a saphenous vein graft patency of 60% or more at 10 years postoperatively. Vein graft occlusion occurs as a result of neointimal hyperplasia, which takes place in response to hemodynamic changes, vessel wall injury and thrombosis, and is characterized by the migration and proliferation of vascular smooth muscle cells. Intimal hyperplasia is further complicated by the concomitant development of atherosclerosis. In this review we will summarize the pathogenesis of coronary vein graft disease.

目前冠状动脉旁路移植术(CABG)成为心脏外科数量最多的单一手术类别之一。虽然动脉桥血管使用逐渐增多, 但大隐静脉移植物(SVG)仍是 CABG 使用最多的桥血管, 而自体 SVG 术后 10 年通畅率大约为 50%~60%^[1]。值得欣喜的是, 过去 10 多年来, 尽管血管条件不好和高龄手术病人增加, 但由于对静脉移植物(vein graft, VG)病变机制的深入了解, 随访结果发现 VG 通畅率保持不变甚至略有增加^[2]。迄今为止除了降脂治疗, 没有一种临床治疗方案证明对抑制 VG 远期衰败有效。这既是一个需要解决的临床难题, 也是一个亟待解决的经济问题^[3]。本文就静脉移植物内膜增生(neointimal hyperplasia, NIH)的发病机制综述如下。

1 手术创伤

获取 SVG 会损伤内皮细胞, 血小板、白细胞黏附引起血栓形成, 导致新生内膜增生。激活血小板会产生 ET-1、TXA₂、5-HT、PDGF、血小板因子 IV、纤维蛋白原、纤维连接素、血小板反应素、vWF、 β -血小板球蛋白和活性氧等, 触发 VSMC 迁移和增值。黏附白细胞特别是中性粒细胞释放促炎介质 LT、IL、组胺、TNF、PAF 以及蛋白酶等, 促进 VSMC 迁移和增值^[4]。内皮受损导致管壁炎性反应和血栓形成, 包括 NO、PGI₂、tPA、血栓调节蛋白、蛋白 S、粘蛋白等功能障碍, 从而导致新内膜增生和动脉粥样斑块形成。内皮受损还会导致静脉移植物 NO-cAMP 和 PGI₂-cAMP 轴受到明显抑制。VG 在动脉血流压

[收稿日期] 2010-10-09

[基金项目] 国家自然科学基金(NO30571839)和湖北省卫生厅科研基金(JX2B16)资助

[作者简介] 邱雪峰, 博士, 主治医师, 研究方向为血管生物学, E-mail 为 qxf027@163.com。董念国, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管组织工程, E-mail 为 dongnianguo@hotmail.com。

力状态下其内皮结构和功能受到影响。研究表明加速兔静脉移植物再内皮化可抑制血栓形成及NIH^[5]。

2 血栓形成

小鼠VG在术后1~3天可以观察到管壁纤维蛋白沉积、血栓形成。血栓调节蛋白(TM)是位于内皮细胞膜表面的糖蛋白,具有清除凝血酶、活化抗凝因子蛋白C及促进纤维蛋白溶解等多种功能,在调控血栓形成和溶解过程中起重要作用。研究发现兔VG术后2周与正常静脉相比TM下降约90%。TF是分子量为47 kDa的单链跨膜糖蛋白,TF与FVIIa结合形成TF-FVIIa复合物引发凝血级联反应导致凝血酶增加。有研究发现兔VG TF表达增加,并且与VG早期动脉血流适应性变化引起白细胞浸润有关,但局部应用TF抗体未能有效抑制NIH^[6]。局部和全身应用阿司匹林均通过减少血栓形成来抑制NIH。C型钠尿肽可抑制SMC增殖、抑制炎症反应并有抗血栓作用,局部应用C型钠尿肽可有效抑制小鼠VG内膜增生,同时与对照组相比移植物外膜CD8⁺细胞减少。早期使用肝素可以抑制VSMC增殖及内膜增生,但在术后3天每12小时皮下注射800 U肝素发现2周后并不能有效抑制NIH。

3 黏附分子表达和静脉移植物粥样斑块形成

白细胞、血小板与血管壁黏附主要受选择素、ICAM、VCAM调节。研究证实黏附分子表达与NIH存在因果关系^[7]。ICAM-1基因缺陷小鼠静脉移植物NIH明显受到抑制。Crook等^[7]通过培养人大隐静脉发现ICAM表达增加与NIH有直接关系。手术操作会增加VG管壁黏附分子包括P-选择素、E-选择素、ICAM、VCAM表达。VG在动脉血流剪切力作用下也会增加黏附分子表达。VG术后早期单核细胞黏附管壁,然后穿过新生内膜,成为“常驻”的巨噬细胞,然后转变成粥样斑块核心的泡沫细胞,引起VG术后中晚期衰败。

4 血流动力学

VG移植前压力约10 mmHg左右,移植后立即承受约100 mmHg动脉压,同时血流量、纵向剪切力、环向压力增加导致管壁变形,这些变化会促进生长因子、黏附分子表达增加。大隐静脉比动脉管壁

薄,又缺乏结缔组织层,通过内膜重构增厚(VSMC增生以及基质蛋白沉积)来适应动脉血流压力变化^[8]。VG管壁重构改变了移植物血流动力学,而剪切力增加或减少都会促进血小板黏附^[9]。内膜不均匀增厚也会改变管腔内血流状态,从而刺激血小板和白细胞黏附,导致血栓形成。

5 多肽生长因子、基质蛋白和基质金属蛋白酶

多肽生长因子包括ET-1、PDGF、FGF、IGF-1、EGF和Ang-II,在VG管壁迅速表达并刺激VSMC迁移和增殖。血小板和白细胞在管壁黏附释放上述生长因子促进NIH。

ECM由胶原、纤维连接蛋白、弹力蛋白、玻粘蛋白、粘蛋白等构成。正常VSMC被ECM包围,ECM“溶解”导致血管重构,这主要受MMPS调节,包括MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-7和MMP-9,而MMP活性受TIMP调节^[10,11]。培养人大隐静脉以及VG模型中相关MMP表达上调、活性增加,促进VSMC迁移。

6 氧化应急

VG病变包括超氧化物产生过量,这主要来源于NADPH氧化酶。超氧化物刺激血管平滑肌细胞(VSMC)迁移和增殖并使MMP表达上调。超氧化物还与NO相互作用产生活性氮类物质降低NO作用。猪大隐静脉移植物中膜/新生内膜存在高水平硝基化酪氨酸,而此物质是过氧亚硝酸盐阴离子(ONOO⁻)形成的指标,这样超氧化物通过直接作用使NO减少降低VG通畅率。静脉移植术后白细胞和血小板迅速黏附管壁,白细胞和血小板释放5-HT、ET-1、LT、细胞因子、凝血因子促进超氧化物合成酶表达包括NADPH氧化酶增加,导致超氧化物产生过量^[10]。

7 血管外膜损伤、缺氧和微血管修复

血管外膜是管壁最外层疏松结缔组织,取材时常被剥除或者破坏。大隐静脉外膜中含有纵形排列平滑肌束、胶原纤维和弹性纤维网以及成纤维细胞、巨噬细胞和无髓鞘神经纤维。外膜毛细血管构成了供应血管管壁氧和营养物质的滋养血管。因静脉血氧含量低,所以滋养血管在静脉管壁供氧作用更为

重要。由此可见,外膜结构损伤可降低 VG 通畅率。滋养血管主要与移植物远期内膜增生和移植物周围创伤愈合有关。滋养血管损伤可导致 VG 管壁缺氧、内膜增生,类似于动脉管壁滋养血管闭塞后发生内膜增生和动脉硬化^[11]。

研究发现猪大隐静脉在切取后管壁迅速出现缺氧,并维持此状态约 1 个月。静脉移植物增厚、管壁组织需氧增加会加重缺氧。缺氧活化 NADPH 氧化酶、黄嘌呤氧化酶、线粒体呼吸链,刺激超氧化物形成。持续缺氧会导致几百种蛋白质表达上调,其中包括促进 VG 内膜增生的蛋白质。管壁滋养血管修复是静脉移植到动脉重要适应性变化,通过内皮细胞迁移、增生,促进血管再生重建管壁微循环^[11]。

旁路手术时会不可避免切断位于血管外膜的神经,而静脉和动脉神经支配是不同的^[12]。动脉在自主神经系统调节下维持低张力状态。除了经典的血管活性递质如乙酰胆碱、去甲肾上腺素和 5-HT 外,又新发现了许多血管活性递质如 NO、肽类如 P 物质、血管活性肠多肽、降钙素基因相关肽等,它们对动脉、静脉舒缩反应都有影响。而血管外膜自主神经向内穿入中膜释放神经递质来调节血管张力,这些神经递质除了具有血管活性外,许多还是 VSMC 促有丝分裂原^[13]。部分神经递质促进 NIH,而且 α -肾上腺素受体拮抗剂可抑制血管内膜增生。

8 转录因子 E2F

E2F 是一种诱导细胞进入 S 期转录因子,它通过调节一系列与细胞 DNA 合成及细胞增殖相关基因(如 PCNA, c-myc、cdc2、c-myc、cyclinA、cyclinD)的表达来调控细胞周期,被认为是细胞周期调控中最重要环节^[14]。人工合成 E2F decoy 是双链磷硫酰寡核苷酸,与 E2F 结合区互补,能竞争性结合转录因子 E2F,从而抑制细胞增殖相关基因转录,阻滞细胞周期进展,抑制细胞增殖。基于转录因子 E2F 在细胞周期中的重要作用及 E2F decoy 对 E2F 活性调控作用,E2F decoy 抑制平滑肌细胞增生临床实验(PREVENT I 期试验、PREVENT II 期试验、PREVENT III 期试验)取得较好效果,但是另一项多中心、安慰剂对照、随机、双盲 PREVENT IV 试验证实 CABG 术后 12~18 个月 E2F decoy 组与对照组比较并未降低静脉移植物再狭窄率,长期随访仍在继续进行,以了解其远期效果^[15]。

9 结论与展望

综上所述,VG 内膜增生是以内皮损伤为始动原因,多因素参与的复杂病理变化^[16]。针对上述发病机制,目前防治 VG 再狭窄方案包括药物治疗、基因治疗和血管外支架等^[17,18],深入研究 VG 再狭窄机制更有助于寻求新的治疗策略抑制 VG 新内膜增生,提高 VG 远期通畅率^[19]。近来随着新材料、新技术、新工艺的出现,使用可降解生物材料血管外支架携带基因或药物抑制 VG 内膜增生将是一个非常具有前景的方向^[20]。

[参考文献]

- [1] Brown MA, Zhang L, Levering VW, et al. Human umbilical cord blood-derived endothelial cells reendothelialize vein grafts and prevent thrombosis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(11): 2 150-155.
- [2] Kulik A, Le May MR, Voisine P, et al. Aspirin plus clopidogrel versus aspirin alone after coronary artery bypass grafting: the clopidogrel after surgery for coronary artery disease (CASCADE) Trial [J]. *Circulation*, 2010, 122(25): 2 680-687.
- [3] Monahan TS, Owens CD. Risk factors for lower-extremity vein graft failure [J]. *Semin Vasc Surg*, 2009, 22(4): 216-226.
- [4] Ohno N, Itoh H, Ikeda T, et al. Accelerated reendothelialization with suppressed thrombogenic property and neointimal hyperplasia rabbit jugular vein grafts by adenovirus-mediated gene transfer C-type natriuretic peptide [J]. *Circulation*, 2002, 105(14): 1 623-626.
- [5] 邱雪峰,董念国. 组织因子在心血管疾病中的分子机制及其意义 [J]. *中国循环杂志*, 2007, 22: 480-483.
- [6] Annex BH, Davies MG, Fulton GJ, et al. Local delivery of a tissue factor antibody reduces early leukocyte infiltration but fails to limit intimal hyperplasia in experimental vein grafts [J]. *J Surg Res*, 1998, 80(2): 164-170.
- [7] Nolte A, Secker S, Walker T, et al. Veins are no arteries: even moderate arterial pressure induces significant adhesion molecule expression of vein grafts in an ex vivo circulation model [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2011, 52(2): 251-259.
- [8] Song L, Wang L, Shah PK, et al. Bioengineered vascular graft grown in the mouse peritoneal cavity [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(4): 994-1 002, 1002. e1-2.
- [9] Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives [J]. *Physiol Rev*, 2011, 91(1): 327-387.

- [10] Hughes D, Fu AA, Puggioni A, et al. Adventitial transplantation of blood outgrowth endothelial cells in porcine haemodialysis grafts alleviates hypoxia and decreases neointimal proliferation through a matrix metalloproteinase-9-mediated pathway—a pilot study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (1) : 85-96.
- [11] Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, et al. Preoperative atorvastatin treatment in CABG patients rapidly improves vein graft redox state by inhibition of Rac1 and NADPH-oxidase activity [J]. *Circulation*, 2010, 122 (11 Suppl) : S66-73.
- [12] 高 静, 李 蕾, 徐 丹, 等. A20 基因转染对大鼠颈动脉再狭窄和核因子 κ B 表达的影响 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2008, 16 (6) : 429-434.
- [13] Jeremy JY, Gadsdon P, Shukla N, et al. On the biology of saphenous vein grafts fitted with external synthetic sheaths and stents [J]. *Biomaterials*, 2007, 28 (6) : 895-908.
- [14] Al-Khatib SM, Hafley G, Harrington RA, et al. Patterns of management of atrial fibrillation complicating coronary artery bypass grafting: Results from the PROject of Ex-vivo Vein graft ENgineering via Transfection IV (PREVENT-IV) Trial [J]. *Am Heart J*, 2009, 158 (5) : 792-798.
- [15] Desai ND, Fremes SE. Efficacy and safety of edifoligide [J]. *JAMA*, 2006, 295 (13) : 1 514.
- [16] Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention [J]. *Can J Cardiol*, 2009, 25 (2) : e57-62.
- [17] 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) : 1 501-512.
- [18] Desai M, Mirzay-Razzaz J, von Delft D, et al. Inhibition of neointimal formation and hyperplasia in vein grafts by external stent/sheath [J]. *Vasc Med*, 2010, 15 (4) : 287-297.
- [19] 范 萌, 谷天祥, 姜春力. 局部应用雷帕霉素在预防移植静脉再狭窄中的作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2006, 14 (11) : 956-958.
- [20] Zhang X, Zhuang J, Wu H, et al. Inhibitory effects of calcitonin gene-related peptides on experimental vein graft disease [J]. *Ann Thorac Surg*, 2010, 90 (1) : 117-123.
- (此文编辑 李小玲)