

## · 综述 ·

## 支架植入后再狭窄防治的研究进展

卢旺盛 刘建民

颈动脉、椎动脉狭窄是临床常见病变,约 95% 患者是由动脉粥样硬化引起。颈动脉狭窄的外科治疗方法包括传统的动脉粥样硬化斑块切除术和微创的血管内成形术,支架成形术能否替代传统手术将取决于其安全性及支架植入后的再狭窄。大规模的颈动脉狭窄支架植入临床结果示,6 个月及 12 个月的再狭窄率分别是 1.99% 和 3.46%<sup>[1-3]</sup>。本文综合介绍近年来在血管内支架植入术后再狭窄机制及治疗方面的研究进展。

## 一、再狭窄的机制

再狭窄的发生发展是动脉内膜损伤后修复过程稳态失衡的结果。其实质是动脉损伤后的愈合反应,是一系列血管活性物质和生长因子介导的复杂的生物学过程。血管平滑肌细胞(VSMC)移行、增殖和分泌是血管内膜增生的三个重要环节,其中内皮细胞损伤是再狭窄的始动因素,内膜增生与血管重塑形之间的平衡决定了再狭窄的程度。

(一) VSMC 过度增殖 内皮细胞损伤、脱落、基底膜裸露,致血小板聚集,与损伤的内皮细胞共同分泌血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)和胰岛素样生长因子(IGF),这些因子通过多种途径作用于损伤部位 VSMC 的各自受体,引起 VSMC 过度增殖和移行,导致血管内膜增生。VSMC 凋亡的减少也参与本过程<sup>[4]</sup>。

(二) 凝血机制被激活导致局部血栓形成 主要由于血管成形术导致血管内膜的撕裂、内皮细胞损伤,释放多种血管活性分子,促进血管的收缩,并促进血小板在损伤局部的粘附,分泌凝血因子,激活凝血酶从而促进局部血栓形成,它一般发生在血管内支架成形术后 24h 内,血栓机化是造成再狭窄的原因之一。另外内皮细胞的损伤可以产生单核细胞趋化因子等炎性因子,促进炎细胞粘附、浸润,引起局部的炎症反应<sup>[5]</sup>。

(三) 血管重塑形 研究表明血管成形术后早期的 VSMC 增生往往发生在术后 2 周内,但内膜增厚却持续到 12 周,因此血管重塑在再狭窄的发生过程

中起重要作用<sup>[6]</sup>。血管重塑是血管修复的生理过程,重塑的结果使血管总容量,特别是内弹力板以内的血管容量发生变化<sup>[7]</sup>。细胞外基质(ECM)在血管重建过程中起主要作用,它除了支持和连接组织细胞外,还参与复杂的信号转导和功能调节作用,主要是对 VSMC 的调节作用。另外支架术后局部血流动力学发生变化,表现为局部血管剪切力明显低于术前水平,机体自身出现局部血管壁的收缩。

## 二、再狭窄的防治

因为支架植入后再狭窄的始动因素是内皮、内膜的损伤,故而防止或减轻血管内膜损伤是首先要采用的措施,如血管阻断时间不可太长、操作中要保持持续滴注、必要时可用球囊取栓、选择长度与直径合适的支架、必要时行预扩与后扩,力求“无损伤”或“少损伤”操作。其他方法包括:基因治疗、支架修饰、放射治疗、药物治疗等。

(一) 基因治疗<sup>[8]</sup> 所有再狭窄过程均是潜在分子治疗的靶点,主要策略是对靶细胞-内皮细胞进行修饰,使其表达特定基因,发挥抑制再狭窄的作用。主要的分子靶点是细胞自杀基因(TK 和 CD 基因)、细胞周期调节基因(CDK 抑制因子 P21、P27、p53)、抗血栓形成基因(组织纤溶酶原活化剂、抗血小板 2a/2b 因子)、增加一氧化氮(NO)合成的基因(如 NO 合成酶基因)、抑制平滑肌细胞增殖的细胞核因子、血管内皮细胞生长因子<sup>[9]</sup>、反义碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、PDGF、抑制血管平滑肌增生的反义核酸基因。其他如抗氧化剂 HMG CoA 抑制剂<sup>[10]</sup>可降低 ECM,而整合素、血管舒张素基因和 FGF 基因,以多种生物学效应作用于再狭窄形成的多个环节(包括内膜增生及血管重构),同时以旁效应机制放大其生物效应。

近来有研究在血管损伤处采用局部注射方法,将超氧化物歧化酶 EC-SOD 基因导入支架外的血管内皮细胞,可以分泌 SOD 并通过抗氧化作用表现出抗再狭窄作用<sup>[11]</sup>。通过腺病毒介导活化性 PKG 的表达可减少新生血管的形成并减少再狭窄的发生,cGMP 主要通过 PKG 路径参与血管平滑肌的凋亡、松弛,并减少细胞的增殖与迁移<sup>[12]</sup>。构建新一代的

腺病毒,使其靶向性提高,同时降低病毒的免疫原性和毒性,提高基因转移效率,筛选出更适当的靶基因,并采用多基因多环节的联合基因治疗是其方向,相信基因疗法预防再狭窄进入临床并取得显著疗效将成为可能。

(二) 血管内放射治疗 有研究表明在血管成形术过程中采用血管腔内近距离放射治疗,其 5 年发生动脉再狭窄的危险显著低于未行放射治疗者,其效果可持续 5 年以上<sup>[13]</sup>。照射方法一般采用  $\gamma$  和  $\beta$  射线行外照射与血管腔内照射。一般认为,15~20Gy 照射剂量的临床疗效比较肯定。实验和临床随访观察表明,放疗也会带来一定的不良反应,如血栓形成、端部再狭窄、内皮化延迟和动脉瘤。Popma 等<sup>[14]</sup>研究认为  $\beta$  与  $\gamma$  射线相比, $\beta$  射线有照射时间短、暴露部位少、操作人员损害小、在组织内衰减率高等优点。所用  $\beta$  射线为半衰期长达 28 年之久的锶/钇(90 Gy/90 Gy),常规照射单量为 16 Gy 或 20 Gy。目前认为,放疗抑制再狭窄的主要机制是:抑制 VSMC 迁移,诱导 VSMC 出现 G<sub>1</sub> 期阻滞,进而抑制其增殖。另一方面放疗会影响动脉重塑,主要表现在放疗对中、外膜平滑肌细胞增殖的抑制。凋亡在此过程中所起的作用不肯定。射线对巨噬细胞的抑制作用是射线抑制 VSMC 的主要机制<sup>[15]</sup>。同样放射治疗使胶原纤维和 ECM 含量减少,粥样斑块变小,中膜变薄有利于血管重塑和抑制晚期血管收缩。

(三) 光动力学疗法 近年来,应用激光、紫外腔内局部照射防治再狭窄已引起临床工作者的关注。采用血管内动力学治疗可防止血管成形术后内皮增生与血管重塑形<sup>[16]</sup>。有研究用新增敏剂 PAD-S31 探讨超声动力学疗法对支架置入后新生内膜增生的影响,结果表明 PAD 结合超声处理可明显抑制血管新生内膜肥厚<sup>[17]</sup>。实验表明 PDT 具有抑制损伤性再狭窄,同时不伴继发性炎症,并能促进内膜再生。其作用机制有三:①给予一定剂量的光敏剂,经照射激活后,将能量传给分子氧,使之产生单态氧,释放大量的自由基使细胞 DNA、酶和蛋白结构与功能受损,结果使 VSMC 溶酶体酶破坏导致细胞凋亡,进而抑制 VSMC 增殖;②PDT 可作用 ECM 并抑制 VSMC 移行;③PDT 可导致胶原纤维交联,减轻血管重塑后期的血管回缩。

(四) 超声治疗 一定条件的超声可抑制增殖活跃的细胞,这为支架植入后再狭窄的防治提供了新途径。已有实验表明超声可抑制血管平滑肌的粘

附、迁移和增生,从而干预损伤血管的修复过程,防止平滑肌细胞的过度增生<sup>[18]</sup>。有研究用 700kHz 超声对植入支架后的猪血管进行血管内辐照,发现超声能显著抑制平滑肌及内膜增生。但组织对不同条件超声表现出复杂性和双重性,大多数低强度、低频超声使胶原和非胶原蛋白的合成增加,而只有较强的超声才能抑制其合成;不同超声参数对细胞外基质的合成和分泌产生不同的影响,此外处于不同细胞周期的细胞对超声的敏感性也有显著差异,寻求适宜的超声参数将成为一个重要的目标<sup>[19]</sup>。

#### (五) 特殊支架

1. 物涂层支架:支架植入后的血管再狭窄与支架密切相关,对支架的改造与修饰是防治再狭窄最简洁、最有效的方法。用物理方法将药物溶解在基质中,将多聚物均匀覆盖在支架上,并被缓慢释放到邻近支架的组织。曾被用于抑制肾移植排斥反应的西莫罗司,可有效阻断细胞周期并抑制细胞的过度增生,将西莫罗司涂布于支架表面,研究表明药物涂层支架的 6 个月再狭窄率(0%)较标准支架组(26.6%)明显低<sup>[20]</sup>。另一种免疫抑制剂雷帕霉素的结果显示药物支架与普通支架的再狭窄率是 8.9% 和 36.3%<sup>[21]</sup>,在 2 年的随访中表明它对血管内皮的增生的抑制是持久的<sup>[22]</sup>。其他药物支架,如免疫抑制剂、抗肿瘤剂、17-雌二醇、血管内皮生长因子修饰的支架正在研究中。药物涂层支架主要的不足是潜在的全身与局部细胞毒性,尤其当支架放在一起或重叠放置时,或支架本身造成的延迟性炎症反应,这将造成再狭窄的延迟与对血管床的破坏,其他不良反应有血栓形成和动脉瘤的形成<sup>[23]</sup>。

2. 放射性血管支架:放射性血管支架是一个新兴的研究方向,基于其血管内近距离放射治疗对再狭窄的作用,其优点包括:所需活度低、易于防护、易操作、临床使用安全方便,主要缺点在于支架均为镂空结构,照射剂量不均一,同时有支架“边缘”再狭窄问题。核素包括<sup>55</sup>Co、<sup>32</sup>P、<sup>198</sup>Au 和 <sup>103</sup>Pd 等。从目前的临床试验结果来看,<sup>32</sup>P 放射性支架能明显降低支架内血管再狭窄<sup>[24]</sup>,在 27.7kBq 范围内对降低支架内的新内膜增生有剂量依赖关系,其中中性粒细胞激活被抑制可能是放射性支架预防再狭窄的主要机制之一。另外放射性支架可通过抑制或损伤 VSMC 的增殖来抑制新生内膜形成,有研究认为放射性支架置入血管后可建立电子屏障,抑制平滑肌细胞从肌层向内膜迁移<sup>[25]</sup>。

3. 磁化支架:基于磁场治疗能扩张血管,减轻血

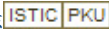
管内膜炎症反应,发展出磁化血管内支架,经检测磁化支架的有效磁场强度可以持续 1~2 年以上<sup>[26]</sup>。磁场抑制 VSMC 增殖作用的机制可能为:①磁场对细胞新陈代谢的影响,细胞代谢所需酶的活性或功能受到干扰,细胞代谢水平降低,细胞增殖能力降低;②磁场对细胞 DNA 合成周期的影响,磁场的能量直接作用于 DNA 合成的信使转录系统,降低了 DNA 的合成速度,使 VSMC 的增殖受到抑制<sup>[27]</sup>。

因为再狭窄的细胞和分子机制仍不清楚,对其处理也是少见成效,对其有效的处理必须借助于对病变的生化与细胞机制的清楚了解。相信随着再狭窄机制的深入了解及生物材料的发展,新支架的出现会给支架植入后再狭窄的防治带来另一个春天。

### 参 考 文 献

- Pappadai G, Marina R, Fiori L. Stenting of atherosclerotic stenoses of the extracranial carotid artery. *Acta Neurochir (Wien)*, 2001, 143: 1005-1011.
- Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM, et al. Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale, technique and current status. *Radiology*, 2000, 2179: 26-41.
- Wholey MH, Wholey M, Mathias K. Global experience in cervical carotid artery stent placement. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2000, 50: 160-167.
- Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, et al. Mechanisms of restenosis after coronary intervention. Difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc Pathol*, 2003, 12: 40-48.
- Bonvini R, Baumgartner I, Do DD. Late acute thrombotic occlusion after endovascular brachytherapy and stenting of femoropopliteal arteries. *Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 409-412.
- Mintz GS. Remodeling and Restenosis: Observations from serial intravascular ultrasound studies. *Curr Interv Cardiol Rep*, 2000, 2: 316-325.
- Rutanen J, Puhakka H, Yla-Herttuala S. Post-intervention vessel remodeling. *Gene Ther*, 2002, 9: 1487-1491.
- Quarck R, Holvoet P. Restenosis and gene therapy. *Expert Opin Biol Ther*, 2001, 1: 79-91.
- Hiltunen MO, Laitinen M, Turunen MP. Intravascular adenovirus-mediated VEGF-C gene transfer reduces neointima formation in balloon-denuded rabbit aorta. *Circulation*, 2000, 102: 2262-2268.
- Yamamoto T, Takeda K, Harada S. HMG-CoA reductase inhibitor enhances inducible nitric oxide synthase expression in rat vascular smooth muscle cells; involvement of the Rho/Rho kinase pathway. *Atherosclerosis*, 2003, 166: 213-222.
- Laukkanen MO, Kivela A, Rissanen T, et al. Adenovirus-mediated extracellular superoxide dismutase gene therapy reduces neointima formation in balloon-denuded rabbit aorta. *Circulation*, 2002, 106: 1999-2003.
- Sinnaeve P, Chiche JD, Gilljins H, et al. Overexpression of a constitutively active protein kinase G mutant reduces neointima formation and in-stent restenosis. *Circulation*, 2002, 105: 2911-2916.
- Grise MA, Massullo V, Jani S, et al. Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial. *Circulation*, 2002, 105: 2737-2740.
- Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ, et al. Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis. *Circulation*, 2002, 106: 1090-1096.
- Rubin P, Williams JP, Schell MC, et al. Radiation inhibition of arterial restenosis - a new frontier. *Acta Oncol*, 1999, 38: 407-424.
- Gabeler EE, van Hillegersberg R, Stadius van Eps RG, et al. Endovascular photodynamic therapy with aminolaevulinic acid prevents balloon induced intimal hyperplasia and constrictive remodelling. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2002, 24: 322-331.
- Arakawa K, Hagsisawa K, Kusano H, et al. Sonodynamic therapy decreased neointimal hyperplasia after stenting in the rabbit iliac artery. *Circulation*, 2002, 105: 149-151.
- Spanos V, Stankovic G, Tobis J, et al. The challenge of in-stent restenosis: insights from intravascular ultrasound. *Eur Heart J*, 2003, 24: 138-150.
- Schiele TM, Zimmermann A, Rieber J. Serial intravascular ultrasound analysis after intracoronary beta-radiation in long in-stent restenotic lesions. *Z Kardiol*, 2002, 91 Suppl 3: 17-22.
- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. For the RAVEL study group. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1773-1780.
- Klugherz BD, Llanos G, Lieuallen W, et al. Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus eluting stent. *Coron Artery Dis*, 2002, 13: 183-188.
- Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: longterm (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up. *Circulation*, 2002, 106: 1610-1613.
- Virmani R, Liistro F, Stankovic G, et al. Mechanism of late in-stent restenosis after implantation of a paclitaxel eluting-stent system in humans. *Circulation*, 2002, 106: 2649-2651.
- Wexberg P, Beran G, Lang I, et al. Percutaneous interventions in radiation-associated coronary in-stent restenosis. *Cardiov Interv Radiol*, 2003, 18: 26.
- Fox RA. Proposal for a gamma-emitting stent for the prevention and treatment of coronary artery restenosis. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2001, 24: 153-159.
- Lu A, Jia G, Gao G, et al. The effect of magnetic stent on coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in dogs. *Chin Med J (Engl)*, 2001, 114: 821-823.
- Lai H, Singh NP. Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells. *Bioelectromagnetics*, 1997, 18: 156-165.

(收稿日期 2003-03-25)

作者: 卢旺盛, 刘建民  
作者单位: 200433, 上海, 第二军医大学长海医院神经外科  
刊名: 介入放射学杂志   
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
年, 卷(期): 2003, 12(3)  
被引用次数: 9次

参考文献(27条)

1. Pappadai G, Marina R, Fiori L Stenting of atherosclerotic stenoses of the extracranial carotid artery 2001(143)
2. Phatouros CC, Higashida RT, Malek AM Carotid artery stent placement for atherosclerotic disease: rationale technique and current status 2000
3. Wholey MH, Wholey M, Mathias K Global experience in cervical carotid artery stent placement 2000
4. Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M Mechanisms of restenosis after coronary intervention Difference between plain old balloon angioplasty and stenting 2003
5. Bonvini R, Baumgartner I, Do DD Late acute thrombotic occlusion after endovascular brachytherapy and stenting of femoropopliteal arteries 2003
6. Mintz GS Remodeling and Restenosis: Observations from serial intravascular ultrasound studies 2000
7. Rutanen J, Puhakka H, Yla Herttuala S Post-intervention vessel remodeling 2002
8. Quarck R, Holvoet P Restenosis and gene therapy 2001
9. Hiltunen MO, Laitinen M, Turunen MP Intravascular adenovirus-mediated VEGF-C gene transfer reduces neointima formation in balloon-denuded rabbit aorta 2000
10. Yamamoto T, Takeda K, Harada S HMG-CoA reductase inhibitor enhances inducible nitric oxide synthase expression in rat vascular smooth muscle cells; involvement of the Rho/Rho kinase pathway 2003
11. Laukkanen MO, Kivela A, Rissanen T Adenovirus-mediated extracellular superoxide dismutase gene therapy reduces neointima formation in balloon-denuded rabbit aorta 2002
12. Sinnaeve P, Chiche JD, Gillijns H Overexpression of a constitutively active protein kinase G mutant reduces neointima formation and in-stent restenosis 2002
13. Grise MA, Massullo V, Jani S Five-year clinical follow-up after intracoronary radiation: results of a randomized clinical trial 2002
14. Popma JJ, Suntharalingam M, Lansky AJ Randomized trial of 90Sr/90Y beta-radiation versus placebo control for treatment of in-stent restenosis 2002
15. Rubin P, Williams JP, Schell MC Radiation inhibition of arterial restenosis-a new frontier 1999
16. Gabeler EE, van Hillegersberg R, Statius van Eps RG Endovascular photodynamic therapy with aminolaevulinic acid prevents balloon induced intimal hyperplasia and constrictive remodelling 2002
17. Arakawa K, Hagiwara K, Kusano H Sonodynamic therapy decreased neointimal hyperplasia after stenting in the rabbit iliac artery 2002
18. Spanos V, Stankovic G, Tobis J The challenge of in-stent restenosis: insights from intravascular ultrasound 2003
19. Schiele TM, Zimmermann A, Rieber J Serial intravascular ultrasound analysis after intracoronary



[beta-radiation in long in-stent restenotic lesions](#) 2002

20. [Morice MC](#), [Serruys PW](#), [Sousa JE](#) For the RAVEL study group [A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization](#) 2002

21. [Klugherz BD](#), [Llanos G](#), [Lieuallen W](#) [Twenty-eight-day efficacy and pharmacokinetics of the sirolimus-eluting stent](#) 2002

22. [Degertekin M](#), [Serruys PW](#), [Foley DP](#) [Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: longterm \(up to 2 years\) clinical angiographic and intravascular ultrasound follow-up](#) 2002(106)

23. [Virmani R](#), [Liistro F](#), [Stankovic G](#) [Mechanism of late in stent restenosis after implantation of a paclitaxel eluting-stent system in humans](#) 2002

24. [Wexberg P](#), [Beran G](#), [Lang I](#) [Percutaneous interventions in radiation-associated coronary in-stent restenosis](#) 2003

25. [Fox RA](#) [Proposal for a gamma-emitting stent for the prevention and treatment of coronary artery restenosis](#) 2001

26. [Lu A](#), [Jia G](#), [Gao G](#) [The effect of magnetic stent on coronary restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty in dogs](#)[期刊论文]-[中华医学杂志\(英文版\)](#) 2001

27. [Lai H](#), [Singh NP](#) [Acute exposure to a 60 Hz magnetic field increases DNA strand breaks in rat brain cells](#) 1997

#### 引证文献(9条)

1. [戚跃勇](#), [邹利光](#), [陈林](#), [孙清荣](#), [帅杰](#), [周政](#), [黄岚](#) [多层螺旋CT血管成像在颈内动脉起始部狭窄介入治疗中的应用价值](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2007(10)

2. [陆玉和](#), [唐守言](#), [陈学银](#), [张春洋](#), [王自力](#) [食管内支架的临床应用](#)[期刊论文]-[安徽卫生职业技术学院学报](#) 2006(2)

3. [赵宏伟](#), [王贵学](#), [戴传云](#) [血管内支架和支架内皮化](#)[期刊论文]-[生物技术通讯](#) 2005(6)

4. [赵宏伟](#), [贾云](#), [刘火安](#), [戴传云](#) [血管内支架内皮化研究进展](#)[期刊论文]-[重庆科技学院学报\(自然科学版\)](#) 2005(1)

5. [范晨](#) [犬颈动脉再狭窄相关信号表达的研究](#)[学位论文]硕士 2005

6. [范晨](#) [犬颈动脉再狭窄相关信号表达的研究](#)[学位论文]硕士 2005

7. [黄清海](#), [刘建民](#), [洪波](#), [许奕](#), [张鑫](#) [血管内支架成形术治疗颅内动脉狭窄的中期随访结果](#)[期刊论文]-[介入放射学杂志](#) 2004(3)

8. [马晔](#), [马建芳](#), [陈宏](#), [邱凤英](#), [谢德辉](#), [张宁](#) [心肌桥的临床诊治进展](#)[期刊论文]-[解放军保健医学杂志](#) 2004(2)

9. [郭兴来](#), [邹曦](#), [李保国](#) [食管内支架治疗食管狭窄的临床疗效](#)[期刊论文]-[安徽医学](#) 2004(4)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200303027.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200303027.aspx)

授权使用: 西安交通大学(xajtdx), 授权号: e0861ec2-aac9-4063-a48d-9e4100cff685

下载时间: 2010年12月3日