

·综述 General review·

支架内再狭窄的发病机制研究

王建红, 郭富强

【摘要】介入术后支架内再狭窄是重要的尚未解决的临床问题。血管平滑肌细胞的增殖和迁移是血管成形术后再狭窄发生的关键因素。血管内炎症反应也可能起着重要作用。对再狭窄病因的研究有助于找到一些新的治疗方法。

【关键词】发病机制; 支架内再狭窄

中图分类号: R743 文献标识码: A 文章编号: 1008-794X(2008)-10-0754-05

Study on pathogenesis for in-stent restenosis WANG Jian-hong, GUO Fu-qiang. Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

【Abstract】In-stent restenosis after interventional treatment remains an unsolved and important clinical problem. The proliferation and migration of arterial smooth muscle cells are key events frequently followed by vascular restenosis after angioplasty and continuous inflammation may also be the other important factor for the restenosis after stenting. Study of the pathogenesis of restenosis may find some potentially novel therapeutic pathways for attenuating in-stent restenosis. (J Intervent Radiol, 2008, 17: 754-758)

【Key words】Pathogenesis; In-stent restenosis

万方数据

冠状动脉和颅内动脉狭窄所致疾病在老年人群中远较非老年人群多见。血管内支架成形术作为一种微创、安全及有效的方法已广泛应用于治疗心脏、颅内动脉狭窄。但有 20% ~ 30% 的金属裸支架置入患者在 6 个月内发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)^[1]。使用药物涂层支架可使再狭窄发生率少于 7%^[2], 但远期再狭窄率与普通金属裸支架并无差别^[3]。ISR 的发生机制尚未完全明了, 明确其机制能对防治 ISR 的药物研究提供新的领域。现就近年来对 ISR 的发病机制研究的进展作一综述。

ISR 是一种复杂的病理生理过程, 与多种因素相关。心脏、颅内动脉狭窄介入手术治疗后置入支架对动脉血管壁直接损伤, 还有支架周围诱导血管平滑肌分化、迁移、增殖的细胞因子和生长因子激活所致的炎症反应, 最终引起血管新生内膜形成而发生 ISR^[4]。组织病理学研究发现内膜超常增生主要由平滑肌细胞、炎症细胞、细胞外基质所组成, 抗细胞增殖和抗炎药物洗脱支架的临床应用能有

效减少 ISR 的发生率充分证实了这种机制^[4]。Guarda 等^[5]则将其分为血栓形成阶段、细胞因子作用阶段、炎症反应阶段, 最终导致新生内膜的大量增生引起血管壁的重构引起 ISR。

1 白介素(interleukins, IL)

IL 是研究最多、种类最多的一类细胞因子, 是免疫应答过程中白细胞相互作用的细胞因子, 其主要功能是参与免疫活化细胞的成熟、活化、增殖、分化等过程, 也参与 ISR 的生理和病理反应过程。

IL-1、IL-6、IL-8 为参与自然免疫的白介素, 其生物学活性主要是激活中性粒细胞, 参与炎症反应过程。Sardella 等^[6]研究了 59 例随机置入裸金属支架(bare-metal stents, BMS)、西罗莫司药物洗脱支架(sirolimus-eluting stent, SES)和紫杉醇药物洗脱支架(paclitaxel eluting stent, PES)的稳定型心绞痛患者, 术后 20 min 测定冠状窦 IL-1 β 和 IL-6 浓度, 3 种支架置入患者测定值均较术前明显增高, 认为支架置入术中所致的斑块破裂和内皮损伤可引起局部促炎症细胞因子 IL-1 β 和 IL-6 的释放, 与术后发生 ISR 密切相关。与球囊相比, 支架置入对狭窄处斑块的挤压还可导致持续的炎症因子 IL-8 的表达, IL-8 也参与了支架术后的炎症过程^[7]。

IL-10 生物学活性表现在抑制活化的 T 细胞产生细胞因子;抑制 NK 细胞的活性,干扰 NK 细胞和巨噬细胞产生细胞因子;刺激 B 细胞分化增殖,促进抗体生成等。Mazighi 等^[8]认为 IL-10 可减少支架置入后内膜的过度增生,减少平滑肌细胞的增殖和迁移,可能参与对血管成形术后再狭窄的保护。其保护机制尚未完全明了。他们认为 NF- κ B/I- κ B 系统起着重要作用。NF- κ B(细胞核因子)未被激活时和 I- κ B 形成一个复合物,支架置入术后炎症因子、细胞因子或趋化因子使 I- κ B 解聚激活 NF- κ B,参与术后炎症和应激反应。而用 IL-10 预处理的大鼠在血管损伤后 I- κ B 的降解明显减少从而抑制 NF- κ B 的激活保护术后血管。另外,IL-10 还能减少条件培养液中内毒素刺激的血管平滑肌 IL-6 分泌近 40%,也起到减轻血管支架术后炎症反应的作用^[8]。

Chandrasekar 等^[9]研究认为经常发生于血管成形术后的动脉再狭窄事件,其动脉平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)的增殖和迁移是关键因素。而且,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)降解细胞外基质可以促进 SMC 的迁移以及新生内膜的过度增生。促炎症反应和促动脉粥样硬化硬细胞因子 IL-18 能刺激 SMC 的增生。在人体冠状动脉 SMC 中,IL-18 干预能够增加 MMP-9 的 mRNA 及蛋白质的表达。凝胶转移,酶联免疫吸附法,以及染色质免疫沉淀测定均揭示在激活蛋白-1(activating protein-1, AP-1)和 NF- κ B 决定方式中,IL-18 介导 AP-1(c-Fos, c-Jun, 和 Fra-1)和 NF- κ B(p 50 和 p 65)激活,同时刺激 MMP 启动子决定的报告基因活性增加。p65, c-Fos, c-Jun, 以及 Fra-1 的异位表达会诱导 MMP 启动子活性增强。针对这些转录因子采用特殊的反义或少量的干扰 RNA 试剂能够减少 IL-18 介导的 MMP9 转录。而且,IL-18 刺激以 MMP-9 决定方式进行的 SMC 迁移。首次阐明了促动脉粥样硬化细胞因子 IL-18 以 MMP-9 决定方式诱导人体冠状动脉 SMC 的迁移。3-羟-3-甲基戊二酰辅酶还原酶抑制剂阿伐他汀能抑制 IL-18 介导的动脉 SMC 迁移,因此对减少动脉粥样硬化及再狭窄有潜在的治疗效应。

2 内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, EPC)^[10]

正常的血管内膜由一层连续扁平的血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)覆盖,血管内膜完整性的缺失是新生内膜增厚的基础。血管内膜损

伤 30 min 后就可见到 VSMC 活化,从收缩型转向成型,从而引发 VSMC 的增生迁移和基质合成。受损内膜的 VEC 增殖速率明显地影响 VSMC 的增殖程度。一旦损害的内膜得以被 VEC 覆盖,内膜的增生反应就停止。提高受损内膜再内皮化的速度是防止再狭窄的一个重要措施。EPC 是一种起源于骨髓的原始细胞,其中携带 CD34、CD133、血管内皮生长因子受体-2(vascular epidermal growth factor receptor-2, VEGFR-2)等抗原的干细胞在一定条件下可定向分化为成熟的 VEC。EPC 能募集、归巢到血管损伤区,分化为内皮细胞,促进血管再生。

观察发现,血管内膜受损后,内皮细胞再生先于 VSMC 的募集。血管内膜如能快速修复,则很少或没有内膜增厚。因此,促进损伤部位内皮细胞再生,尽快恢复内膜完整性已成为防治 ISR 的关键措施之一。循环血液中的 EPC 的数量、质量与内膜修复密切相关。对老鼠内膜损伤研究发现,增加外周血中的 EPC 数量可以减少新生内膜的增厚。EPC 捕捉支架能使 EPC 在血管局部快速分化为血管内皮细胞,从而快速修复损害的血管内膜防治,是防治 ISR 的一个安全有效的选择。

3 肿瘤坏死因子 α (TNF- α)

TNF- α 是一种多效细胞因子,在炎症和细胞死亡中发挥调节作用。可通过诱导 MMP 的表达,在炎症应答中降解细胞外基质促进 SMC 的迁移和新生内膜的过度增生^[11]。TNF- α 可以促使球囊成形术后白细胞黏附反应和新生内膜形成,也可明显增强损伤血管白细胞的黏附反应,与细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和血管黏附分子(vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1)的表达有关^[12]。ICAM-1 和 VCAM-1 的表达在猪冠状动脉前降支支架置入组中较球囊置入组明显延长,提示 ICAM-1 和 VCAM-1 与支架置入术后发生迟发 ISR 密切相关^[13]。

4 肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS)

RAS 的过度激活在 ISR 的发生、发展过程中起着十分重要的作用,血管紧张素 II(angiotensin II, Ang-II)具有多种生物学作用而在 RAS 中占据极其重要的地位。Groenewegen 等^[14]将 25 只接受腹主动脉支架置入的大鼠随机分为对照组($n=8$),Ang-II 输入组($n=9, 200 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$); Ang-II 受体 1

(AT-1)阻滞剂组($n = 9, 14.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)。4 周后进行组织学分析,内皮功能由离体胸主动脉血管环测定。Ang-Ⅱ输入组较对照组新生内膜面积明显增加(分别为 $0.88 \text{ mm}(2) + /-0.21$ 与 $0.66 \text{ mm}(2) + /-0.16, P < 0.05$)。新生内膜厚度也明显增厚($171 \mu\text{m} + /-44$ 与 $120 \mu\text{m} + /-25, P < 0.05$)。Ang-Ⅱ受体 1 阻滞剂较对照组不减少新生内膜的面积和厚度。其结论认为超生理 Ang-Ⅱ水平可加重支架置入大鼠血管新生内膜的形成并降低血管内皮功能。

RAS 中的另一成员血管紧张素-(1-7) [angiotensin-(1-7), Ang-(1-7)] 则是 Ang-Ⅱ的内源性拮抗因子,可促进 SMC 前列腺素的释放,而前列腺素可以抑制 SMC 的增殖作用,故 Ang-(1-7)可能具有抑制 SMC 增殖的作用。Langeveld 等^[15]证实 Ang-(1-7)能够减少大鼠腹主动脉支架置入术后动脉的新生内膜形成,并能够减少血管壁损伤和去内皮化引起的局部血栓形成、炎症反应和 SML 增殖。能阻止 ISR 的发生,对血管起到保护作用。Ang-(1-7)有可能成为目前抗增殖药物支架有前景的选择之一。

万方数据

5 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)

CRP 是炎症的灵敏指标,正常情况下以微量形式存在于血浆中,当机体有发热性疾病、各种炎症及创伤时此蛋白会明显升高,血浆 CRP 水平与动脉粥样硬化的发生发展及预后有直接的联系,并且与 ISR 也有一定的相关性。

Karha 等^[16]测定 652 例随机置入 BMS 和 SES 患者术前、术后 CRP 浓度,并进行了 12 个月的随访。他们发现 SES 置入组平均 CRP 升高浓度值低于 BMS 置入组(0.7 mg/L 与 $1.5 \text{ mg/L}, P = 0.009$)。在 BMS 组,术前高于平均 CRP 浓度的患者对于低于平均 CRP 浓度的患者有较高的 12 个月病死率和心肌梗死发生率(11.3% 与 $1.6\%, P = 0.002$)。在 SES 组也有相似情况(6.3% 与 $1.0\%, P = 0.005$)。多元回归分析显示支架置入术前较高的 CRP 浓度与 12 月死亡率和心肌梗死发生率密切相关,而与支架类型无关。

Kim 等^[17]测定 67 例稳定型心绞痛患者支架置入(21 例 BMS, 56 例 DES)术前、术后 48 和 72 h、术后 2 周的血清 CRP 浓度,发现具有抗炎、抗增殖的 DES 较 BMS 表现为较低的血清 CRP 浓度,认为 DES 能够减轻支架置入的急性炎症反应。Gaspardone 等^[18]测定 160 例支架置入的稳定型心绞

痛患者术前、术后 24 和 48 h 的血清 CRP 浓度,39 例置入 BMS, 30 例置入 SES, 61 例置入 PES, 30 例置入地塞米松洗脱支架(dexamethasone eluting stent, DEX)。发现术后血清 CRP 浓度增值中位数 4 组相似(BMS 组 3.5 mg/L , SES 组 3.6 mg/L , PES 组 4.0 mg/L , DEX 组 $3.5 \text{ mg/L}, P = 0.45$)。术后再狭窄发生率 BMS 组 20.5% , SES 组 3.3% , PES 组 4.9% , DEX 组 36.6% 。认为 CRP 能反映 DES 置入后出现的全身炎症反应,但与 SES 和 PES 降低再狭窄率无明显关系。

6 妊娠相关 α 血浆蛋白(PAPP- α)^[19,20]

PAPP- α (pregnancy-associated alpha plasma proteins)是一种 Zn 和 Ca 依赖性的金属蛋白酶,因在妊娠期妇女血液中发现而命名。有研究认为支架置入术对平滑肌细胞的机械刺激,以及损伤后血管局部炎症机制的激活,进而刺激平滑肌细胞及其他组织大量合成 PAPP- α 。PAPP- α 不仅是一种金属蛋白酶,也是胰岛素样生长因子结合蛋白-4 (insulin-like growth factor binding protein-4, IGFBP-4) 的裂解蛋白,可直接裂解 IGFBP-4,而释放出与胰岛素样生长因子结合蛋白结合的胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1),使其恢复活性,进而通过与平滑肌细胞表面相应的受体结合引起信号传导,促进 VSMC 增殖、迁移和细胞外间质的合成,最终导致新生血管内膜过度形成。促炎症因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和 IL-1 能使 IGFBP-4 活性增强 4 倍,干扰素 gamma (interferon- γ , IFN- γ) 能使 IGFBP-4 活性降低 40%。更生霉素 D 和 IFN- γ 能明显阻止 PAPP- α 的表达。

7 Rho /Rho 激酶

Rho 广泛分布于哺乳类动物的组织细胞中,是哺乳类动物 Ras 基因的同系物(Ras homologue),是 Ras 超家族的一个亚群,被称为小 G 蛋白超家族。Rho 的下游效应器被确认并命名为 Rho 激酶(RhoA-binding kinase)。Rho 激酶是丝/苏氨酸蛋白激酶,其主要作用底物是肌球蛋白轻链脱磷酸化酶的肌球蛋白结合亚基(myosin2binding subunit, MBS)、ERM 蛋白(ezrin / radixin / moesin)、内收蛋白(adducin)、中间丝蛋白、LM 激酶及钠-氢交换因子等。Rho 激酶能向上调节促炎症反应和促血栓形成因子,包括 NAD(P)H、Ang II、IL-1 β 、IL-6、单核细胞趋化蛋白-1、巨噬细胞游走抑制因子、纤溶酶原激

活物抑制剂-1、组织因子、转化生长因子- β 1、Bcl-2 等,可通过多种途径影响细胞信号转导系统,参与血管损伤后内膜增殖和再狭窄的调控过程^[21]。

Guérin 等^[22]为了评价 RhoA 活性在 ISR 内膜形成和 VSMC 增殖、迁移的病过程中的作用,在进行冠脉手术的患者取乳房内动脉 2 ~ 3 cm 生理盐水浸泡冰冻送实验室。一部份作为对照,一部分置入支架后均用保温箱培养基培养,并进行组织形态学、药理学研究。认为动脉支架置入 P27 的下调与 VSMC 的增殖密切相关,P27 是一个非特异性细胞周期蛋白抑制因子,主要作用于 G1 期 cyclin2cdk 复合物使细胞不能通过 G1 期进入 S 期。ISR 病变的 P27 表达明显下降并伴随高 RhoA 活性,RhoA 抑制剂能阻止 P27 表达的下降和 VSMC 增殖。在支架置入的血管,低浓度的雷帕霉素对新生内膜增厚的抑制作用往往伴随明显的 RhoA 活性降低。SES 能抑制 RhoA 和雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活性,并能增强 P27 表达,在减少 ISR 方面动物模型和临床实验都取得了可喜的成果。

8 万方数据 ISR 的其他可能机制

基质细胞衍生因子-1 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是 α 趋化因子家族的一个新成员,其受体 CX-CR4 广泛地表达在许多组织和器官上。巨噬细胞集落刺激因子可通过 SDF-1-CXCR4 系统加速血管损伤后新生内膜的形成,抑制该系统的药物研究可能成为 ISR 的治疗新方向^[23]。粒细胞集落刺激因子能加速损伤血管重新内皮化并能减少新生内膜形成,能降低血清 IL-6 水平,对损伤血管起到保护作用^[24]。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种含硫氨基酸,它是腺苷蛋氨酸酶水解反应的产物,可与 VSMC 的 HCY 氧化-还原受体结合,影响 SMC 周围组织的氧化-还原状况,刺激 VSMC 增殖。Kojoglanian 等^[25]观察 202 例冠脉支架的患者,认为支架置入后 HCY 水平增高与 ISR 密切相关。

细胞周期蛋白依赖激酶抑制因子(CDK inhibitor, CDKI),对细胞周期起负调控作用。Kip (kinase inhibition protein) 为 CDKI 两大家族之一,包括 P 21 cip 1. (cyclin inhibition protein 1), P 27 kip 1(kinase inhibition protein 1), P 57 kip 2 等,能抑制大多数 CDK 的激酶活性,P 21 cip 1 还能与 DNA 聚合酶 δ 的辅助因子 PCNA (proliferating cell nuclear antigen)结合,直接抑制 DNA 的合成。有研究认为 P 21 cip 1 的过度表达和沉默都能抑制 ISR

形成过程中的 VSMC 的增殖,其浓度由磷酸酰肌醇-3 激酶 (PI-3K) 的上调和 S 期激酶相关蛋白 2 (SKP2)的降解之间的平衡来调节控制^[26]。

虽然大多数关于 ISR 的发病机制研究是基于动物模型试验,有关研究还需大量的临床病例积累、更深入的临床研究来证实,但对于 ISR 的防治而言,以上所述可能会使治疗效果到达一个新的高度。

[参考文献]

- [1] Sprague EA. In vivo cardiovascular assays for drug discovery: evolution of the drug-eluting stent [J]. Curr Opin Investing Drugs, 2007, 8: 219 - 225.
- [2] Philippe F, Dilibie A, Larrazet F, et al. Drug eluting stents: from evidence based medicine to clinical practice [J]. Ann Cardiol Angiol, 2005, 54: 201 - 211.
- [3] Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents [J]. N Engl J Med, 2007, 356: 1020 - 1029.
- [4] Huang Y, Salu K, Wang L, et al. Use of a tacrolimus-eluting stent to inhibit neointimal hyperplasia in a porcine coronary model [J]. J Invasive Cardiol, 2005, 17: 142-148.
- [5] Guarda E, Fajuri A, Dulin J, et al. The collagen of the restenosis post angioplasty with stent: Is its origin in intima adventitia[J]. Rev Med Chil, 2001, 129: 1241 - 1247.
- [6] Sardella G, Mariani A, Alessandro M, et al. Early elevation of interleukin-1 beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina [J]. Thromb Res, 2006, 117: 659 - 664.
- [7] Welt FG, Tso C, Edelman ER, et al. Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury[J]. Vasc Med, 2003, 8: 1 - 7.
- [8] Mazighi M, Pelle A, Gonzalez W, et al. IL-10 inhibits vascular smooth muscle cell activation in vitro and in vivo [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004, 287: H866 - 871.
- [9] Chandrasekar B, Mummidi S, Mahimainathan L, et al. Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappa-B and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin [J]. J Biol Chem, 2006, 281: 15099 - 15109.
- [10] 严凤娣, 何胜虎. 内皮祖细胞与支架内再狭窄[J]. 心血管病学进展, 2007, 28: 397 - 400.
- [11] Lee CW, Lin CC, Lin MN, et al. TNF-alpha induces MMP-9 expression via activation of Src/EGFR, PDGFR/PI3K/Akt cascade and promotion of NFkappaB/p300 binding in human tracheal smooth muscle cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2007, 292: L799 - 812.
- [12] Miller AM, McPhaden AR, Preston A, et al. TNFalpha increases the inflammatory response to vascular balloon injury without accelerating neointimal formation [J]. Atherosclerosis, 2005,

- 179: 51 - 59.
- [13] Shimizu N, Suzuki H, Wakabayashi K, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the pig coronary artery injury model: comparison of plain old balloon angioplasty and stent implantation [J]. J Cardiol, 2004, 43: 131 - 139.
- [14] Groenewegen HC, Van der Harst P, Roks AJ, et al. Effects of angiotensin II and angiotensin II type 1 receptor blockade on neointimal formation after stent implantation [J]. Int J Cardiol, 2007 4; [Epub ahead of print].
- [15] Langeveld B, van Gilst WH, Tio RA, et al. Angiotensin-(1-7) attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat [J]. Hypertension, 2005, 45: 138 - 141.
- [16] Karha J, Bavry AA, Rajagopal V, et al. Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus-eluting stent[J]. Am J Cardiol, 2006, 98: 616 - 618.
- [17] Kim JY, Ko YG, Shim CY, et al. Comparison of effects of drug-eluting stents versus bare metal stents on plasma C-reactive protein levels[J]. Am J Cardiol, 2005, 96: 1384 - 1388.
- [18] Gasparone A, Versaci F, Tomai F, et al. C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents[J]. Am J Cardiol, 2006, 97: 1311-1316.
- [19] Resch ZP, Chen BK, Bale LK, et al. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines[J]. Endocrinology, 2004, 145: 1124 - 1129.
- [20] Conover CA, Bale LK, Harrington SC, et al. Cytokine stimulation of pregnancy associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2006, 290: C183 - 188.
- [21] Shimokawa H, Takeshita A. Rho-Kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2005, 25: 1767 - 1775.
- [22] Guérin P, Sauzeau V, Rolli-Derkinderen M, et al. Stent implantation activates RhoA in human arteries: inhibitory effect of rapamycin[J]. J Vasc Res, 2005, 42: 21 - 28.
- [23] Shiba Y, Takahashi M, Yoshioka T, et al. M-CSF accelerates neointimal formation in the early phase after vascular injury in mice: the critical role of the SDF-1-CXCR4 system[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27: 283 - 289.
- [24] Yoshioka T, Takahashi M, Shiba Y, et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) accelerates reendothelialization and reduces neointimal formation after vascular injury in mice[J]. Cardiovasc Res, 2006, 70: 61 - 69.
- [25] Kojouharian SA, Jorgensen MB, Wolde-Tsadik G, et al. Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH)[J]. Am Heart J, 2003, 146: 1077 - 1081.
- [26] Bond M, Sala-Newby GB, Wu YJ, et al. Biphasic effect of p21Cip1 on smooth muscle cell proliferation: role of PI 3-kinase and Skp2-mediated degradation[J]. Cardiovasc Res, 2006, 69: 198 - 206.

(收稿日期:2008-01-10)

·病例报告 Case report·

介入治疗症状性脑血管狭窄合并出血性脑血管病三例

李敬伟, 徐 运, 黄玉杰, 管得宁, 王 翀, 黄 嵘, 赵 辉

【关键词】介入治疗;脑血管狭窄;出血性脑血管病;

中图分类号:R743.4 文献标识码:D 文章编号:1008-794X(2008)-10-0758-03

Interventional management of symptomatic cerebral vessel stenoses complicated with hemorrhagic cerebrovascular disease: report of 3 cases LI Jing-wei, XU Yun, HUANG Yu-jie, GUAN De-ning, WANG Chong, HUANG Rong, ZHAO Hui. Department of Neurology, Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital, Nanjing University Medical Academy, Nanjing 210008, China(J Intervent Radiol, 2008, 17: 758-760)

【Key words】Interventional management; Cerebral vessel stenosis; Hemorrhagic cerebrovascular disease

基金项目:江苏省科技厅卫生厅联合招标(BS2003003),南京市卫生局重点项目(ZKX0202)

作者单位:210008 南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科(李敬伟、徐 运、管得宁、王 翀、黄 嵘、赵 辉), 神经外科(黄玉杰)

通讯作者:徐 运

作者: 王建红, 郭富强, WANG Jian-hong, GUO Fu-qiang
作者单位: 四川省人民医院神经内科, 成都, 610072
刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2008, 17(10)
被引用次数: 0次

参考文献(26条)

1. Sprague EA In vivo cardiovascular assays for drug discovery: evolution of the drug-eluting stent 2007
2. Philippe F, Dibia A, Larrazet F Drug eluting stents: from evidence based medicine to clinical practice 2005
3. Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents 2007
4. Huang Y, Salu K, Wang L Use of a tacrolimus-eluting stent to inhibit neointimal hyperplasia in a porcine coronary model 2005
5. Guarda E, Fajuri A, Dulin J The collagen of the restenosis post angioplasty with stent: Is its origin in intima adventitia 2001
6. Sardella G, Mariani A, Alessandro M Early elevation of interleukin-1 beta and interleukin-6 levels after bare or drug-eluting stent implantation in patients with stable angina 2006
7. Welt FG, Tso C, Edelman ER Leukocyte recruitment and expression of chemokines following different forms of vascular injury 2003
8. Mazighi M, Pelle A, Gonzalez W IL-10 inhibits vascular smooth muscle cell activation in vitro and in vivo 2004
9. Chandrasekar B, Mummidis S, Mahimainathan L Interleukin-18-induced human coronary artery smooth muscle cell migration is dependent on NF-kappaB- and AP-1-mediated matrix metalloproteinase-9 expression and is inhibited by atorvastatin 2006
10. 严凤娣, 何胜虎 内皮祖细胞与支架内再狭窄[期刊论文]-心血管病学进展 2007
11. Lee CW, Lin CC, Lin MN TNF-alpha induces MMP-9 expression via activation of Src/EGFR, PDGFR/PI3K/Akt cascade and promotion of NFkappaB/p300 binding in human tracheal smooth muscle cells 2007
12. Miller AM, McPhaden AR, Preston A TNFalpha increases the inflammatory response to vascular balloon injury without accelerating neointimal formation 2005
13. Shinuzu N, Suzuki H, Wakabayashi K Expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the pig coronary artery injury model: comparison of plain old balloon angioplasty and stent implantation 2004
14. Grocnewegen HC, Van der Harst P, Roks AJ Effects of angiotensin II and angiotensin II type 1 receptor blockade on neointimal formation after stent implantation 2007(04)
15. Langeveid B, Varl Gilst WH, Tio RA Angiotensin-(1-7) attenuates neointimal formation after stent implantation in the rat 2005

16. [Karha J, Barry AA, Rajagopal V](#) Relation of C-reactive protein level and long-term risk of death or myocardial infarction following percutaneous coronary intervention with a sirolimus-eluting stent 2006
17. [Kim JY, Ko YG, Shim CY](#) Comparison of effects of drug-eluting stents vs bare metal stents on plasma C-reactive protein levels 2005
18. [Gaspardone A, Versaci F, Tomai F](#) C-Reactive protein, clinical outcome, and restenosis rates after implantation of different drug-eluting stents 2006
19. [Reach ZT, Chen BK, Bale LK](#) Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines 2004
20. [Conover CA, Bale LK, Harrington SC](#) Cytokine stimulation of pregnancy associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol 2006
21. [Shimokawa H, Takeshita A](#) Rho-Kinase is an important therapeutic target in cardiovascular medicine 2005
22. [Guerin P, Sanzeau V, Rolli-Derkinderen M](#) Stent implantation activates RhoA in human arteries: inhibitory effect of rapamycin 2005
23. [Shiba Y, Takahashi M, Yoshioka T](#) M-CSF accelerates neointimal formation in the early phase after vascular injury in mice: the critical role of the SDF-1-CXCR4 system 2007
24. [Yoshioka T, Takahashi M, Shiba Y](#) Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) accelerates reendothelialization and reduces neointimal formation after vascular injury in mice 2006
25. [Kojnglanian SA, Jorgensen MB, Wolde-Tsadik G](#) Restenosis in Intervened Coronaries with Hyperhomocysteinemia (RICH) 2003
26. [Bond M, Sala-Newby GB, Wu YJ](#) Biphasic effect of p21Cip1 on smooth muscle cell proliferation: role of PI 3-kinase and Skp2-mediated degradation 2006

相似文献(10条)

1. 期刊论文 韩素霞, 许力舒, 郭敏 冠状动脉支架内再狭窄的发病机制及其防治进展 -新疆医学2003, 33(4)
近年来, 由于介入性心脏病学迅速发展, 冠状动脉内支架植入术目前已广泛应用于冠心病的介入治疗。然而随着接受支架植入术临床病例数的增加和随访时间的延长以及进一步观察研究, 冠状动脉内再狭窄(in-stentrestenosis, ISR)的问题逐渐被重视, 其发生率高达15%~40%, 以术后3~6个月为高峰期, 6个月以后的发生率明显降低, 这严重的影响了支架植入术的长期疗效, 向冠心病介入治疗提出了挑战。因此, ISR有待于在介入心脏病学领域进一步探讨研究, 以阻止其发生发展。
2. 期刊论文 白融, 马业新 冠状动脉支架内再狭窄发病机制的研究进展 -心血管病学进展2001, 22(6)
1引言
冠状动脉内支架植入术目前已广泛应用于冠心病的介入治疗, 这一技术尤其适用于偏心性或钙化严重的动脉粥样硬化病变, 经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)术中发生急性冠状动脉闭塞或并发冠状动脉血管壁撕裂和夹层形成、以及PTCA术后冠状动脉再狭窄的患者。
3. 期刊论文 邓中龙, 曾秋棠 冠状动脉支架内再狭窄诊治现状 -心血管病学进展2001, 22(6)
冠状动脉支架置入后支架内再狭窄(RS)是一项新近越来越受关注的问题。新近资料显示RS率为28%[1], 仅1997年, 全球共有10万冠脉支架内RS患者需要接受治疗[2]。本文就目前有关支架内RS形成病因, 发病机制, 诊治措施方面进展作一综述报道。
4. 期刊论文 王嗣欣, 周丽红, 赵亮, 高燕军, 米艳娟, 刘志华, 陈启东 颅内外血管狭窄内支架成型术后近期内再狭窄发病机制的研究进展 -中国老年学杂志2007, 27(4)
目前认为, 血管中层平滑肌迁移和增殖是导致内膜增生及支架内再狭窄的主要发病机制, 而炎症反应和炎症因子在其中发挥重要的作用。
5. 学位论文 鲁燕 冠心病患者介入治疗前后外周血NF- κ B活性变化与预后的关系 2009
目的: 探讨冠心病患者介入治疗前后外周血核因子 κ B(NF- κ B)的变化及其与术后心血管事件和再狭窄发生的关系, 阐明NF- κ B活性变化在冠心病发病中的作用, 为其作为冠状动脉病变进展的预测指标提供一定的理论依据。
方法: 选择符合冠心病纳入标准的患者90例, 其中急性心肌梗死(AMI)组、不稳定型心绞痛(UA)组、稳定型心绞痛(SA)组各30例, 三组患者在术前和术后24小时分别采集静脉血; 另选同期冠状动脉造影正常的住院患者30例为对照(Ctrl)组, 并于术前采集静脉血。采用流式细胞技术对其单个核细胞核内NF- κ B进行定量测定, 分析各组中手术前后NF- κ B活性水平, 以及与临床、冠状动脉病变特征、并发症等相关因素的关系, 观察患者术后6个月内心血管事件(心绞痛、急性心肌梗死、心源性猝死、再次血运重建等)及支架内再狭窄发生等情况。
结果: 冠心病患者的高血压、糖尿病、心脑血管病家族史、吸烟史等危险因素较Ctrl组明显增多($P < 0.001$), 各组患者在年龄、性别、血脂等方面差异无统计学意义($P > 0.05$); AMI组和UA组患者PCI前NF- κ B活性较SA组和Ctrl组显著升高($P < 0.001$), AMI组较UA组也显著升高($P < 0.001$), SA组、

UA组、AMI组患者PCI后24hNF- κ B活性均较相应各组术前NF- κ B活性水平显著增高($P<0.01$)；AMI组NF- κ B活性与TnI、CK及CK-MB无相关性($P<0.05$)；术后外周血NF- κ B水平较高的冠心病患者在PCI后6个月内心血管事件和再狭窄的发生率明显高于NF- κ B水平较低者($P<0.01$)。

结论：NF- κ B的活性与冠状动脉病变的严重程度密切相关；PCI术可能在短期内触发并加重了冠状动脉炎症反应；检查NF- κ B活性可以对冠心病进行危险性评估；外周血NF- κ B活性可能是冠状动脉病变支架植入术后6个月内预后的预测指标，提示术后的临床疗效与冠脉支架植入术后血管壁的炎症反应增强有关。

6. 期刊论文 [王嗣欣](#), [周丽红](#), [赵亮](#), [高燕军](#), [米艳娟](#), [陈启东](#) [颅内血管狭窄支架成型术后再狭窄的病因研究进展](#) -

[承德医学院学报](#)2006, 23(4)

颅内动脉狭窄支架术后近期再狭窄是介入医学领域最关注的问题之一,同时也是无法回避的问题.目前认为,血管中层平滑肌迁移和增殖是导致内膜增生及支架内再狭窄的主要发病机制,而炎症反应和炎症因子在其中的作用已经成为目前研究的热点.本文就近年来有关颅内动脉狭窄支架术后再狭窄的病因以及发生机制等方面的研究综述如下.

7. 期刊论文 [李华](#), [毛绍芬](#) [冠心病介入治疗前后C-反应蛋白的变化及临床意义](#) -[中国医药导报](#)2007, 4(3)

目的:观察冠心病患者经皮冠状动脉介入术(PCI)前后血清C-反应蛋白(CRP)的变化及其临床意义.方法:选择66例住院行PCI术的冠心病患者,于术前,术后24 h、48 h,术后14 d测定血清CRP水平,根据术后CRP水平分为A组(CRP水平 <3.0 mg/L)21例和B组(CRP水平 ≥ 3.0 mg/L)45例,分析术后6个月内的心血管事件及支架内再狭窄的发生率.结果:B组术后6个月内的心血管事件及支架内再狭窄的发生率显著高于A组($P<0.01$).结论:PCI术后CRP水平的提高与随访期内心血管再发事件及支架内再狭窄发生率相关,提示PCI术后血管壁的炎症反应增强是心血管再发事件及支架内再狭窄的发病机制之一.

8. 期刊论文 [张会君](#), [Zhang Hui-jun](#) [从血管支架材料学分类认识颅内动脉支架置入后的生物相容性反应](#) -[中国组](#)

[织工程研究与临床康复](#)2008, 12(22)

颅内血管支架置入已成为治疗颅内动脉狭窄的主要方法之一,而支架置入后的一系列并发症,如血栓形成、颅内出血、支架内再狭窄等,越来越引起人们的关注.颅内动脉支架置入后血管中层平滑肌迁移和增殖是导致内膜增生及支架内再狭窄的主要发病机制,而炎症反应和炎症因子在其中发挥重要作用.支架的材料学来源影响置入后支架内再狭窄的发生率,如药物支架表面涂有药物,当支架置入人体内后,药物能够持续高浓度的释放,达到有效治疗浓度,而且维持一定的释放时间,有效地预防支架内置入后的再狭窄,但其所释放的药物对脑组织是否安全还有待研究.因为,从血管支架材料学来源全面认识提高支架生物相容性,对防止支架置入后再狭窄的发生有着不可或缺的作用.

9. 期刊论文 [高展](#), [杨跃进](#), [陈纪林](#), [乔树宾](#), [李建军](#), [徐波](#), [秦学文](#), [姚民](#), [刘海波](#), [吴永建](#), [袁晋青](#), [陈珏](#), [尤士杰](#), [高润霖](#)

[经皮冠状动脉介入治疗后发生急性心肌梗死的相关因素分析](#) -[中国介入心脏病学杂志](#)2007, 15(5)

目的 观察既往经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的急性心肌梗死(AMI)患者急诊PCI时罪犯病变的特点,推断这类患者AMI的发病机制.方法 回顾性分析从2004年4月到2006年4月在阜外心血管病医院行急诊PCI治疗的61例既往PCI的AMI患者的临床资料.结果 61例患者(62.1 \pm 10.0岁,男性88.5%)罪犯病变位置为左前降支(LAD)47.5%、右冠状动脉(RCA)39.5%、左回旋支(LCX)13.0%.在既往PCI 1年后,除了阿司匹林的应用率无明显变化(93.8%比100%, $P=0.113$)外,全部患者均停用了氯吡格雷,应用 β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂和他汀类调脂药的比率明显降低(与PCI后1年内比较,分别为46.9%比75.0%, $P=0.001$;34.4%比70.8%, $P=0.001$;28.1%比77.1%, $P=0.000$).61例患者的罪犯病变特点:支架内急性和亚急性血栓形成12例(19.7%),晚期和晚晚期血栓形成6例(9.8%),非支架内血栓43例(70.5%),没有支架内再狭窄因素引起.AMI距既往PCI的时间:1个月以下者13例(21.3%),除了1例因术后3天在另一支冠状动脉发生斑块破裂外,其余均因支架内急性/亚急性血栓形成;1个月~1年者16例(26.2%),其中4例为晚期血栓形成,12例为非支架内血栓;1年以上者32例(52.5%),除了2例为支架内晚晚期血栓形成,其余30例均为非支架内血栓因素.结论 既往PCI患者AMI的发病机制主要是斑块破裂.冠心病二级预防对减少PCI术后AMI的发生起重要作用.

10. 期刊论文 [赵继义](#), [李悦](#), [李为民](#) [冠状动脉支架断裂研究进展](#) -[中国循环杂志](#)2008, 23(3)

冠状动脉支架断裂日渐增多,常伴严重不良事件,特别是与支架内再狭窄相关,已成为冠心病介入治疗研究的热点.本文综述了冠状动脉支架断裂的发生率、定义、检测手段、发病机制、临床表现及防治方法等方面的进展.

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200810021.aspx

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 10eded86-168d-483c-8bbd-9df7018049e5

下载时间: 2010年9月20日