

## · 实验研究 ·

# 兔腹主动脉球囊成形术后狭窄过程中内皮素的动态变化

宋锦文 程彦斌 印建国 耿晓宁 贾雄 刘晓红 杨艳

**【摘要】** 目的 观察血管内膜损伤后狭窄过程的主要病理变化特征,研究此过程中血浆内血管内皮素(ET)水平及局部动脉组织内 ET 反应性(ET-IR)的改变,以探讨血管狭窄的发生与 ET 变化的关系,为临床寻求针对 ET 因素的治疗处理和预防血管成形术后再狭窄提供理论依据。方法 大耳白兔 30 只,依术后处死时间不同(6 h 和 1、3、7、15、22 d)随机分为 6 组,每组 5 只,3 只内膜损伤、2 只组内对照(假手术)。术前及术后处死前均采血,置入微球囊导管于腹主动脉内拉动制备内膜损伤动物模型。对照组不插入球囊导管,以放射免疫法检测血浆内 ET 水平,行病理形态学观察血管内膜厚度及管腔狭窄情况,以免疫组织化学法检测动脉组织内 ET 反应。结果 损伤组各时间段血浆 ET 水平均较术前及假手术组有明显升高,损伤组血管内膜增厚,术后 15~22 d 时可见血管平滑肌细胞(VSMC)增殖并迁移到内弹力膜层内,堆积重叠甚至呈瘤样突起而致血管腔变窄,血浆 ET 水平与血管内膜厚度及管腔狭窄程度呈一致性。结论 VSMC 增殖和内膜增厚是再狭窄的主要病理特征。ET 参与心血管收缩、VSMC 增殖和血栓形成,在血管球囊成形术后血管狭窄过程中起到了关键的作用。拮抗或抑制 ET 生成的生物学作用,对防治再狭窄可能具有重要的临床意义。

**【关键词】** 球囊成形术;血管再狭窄;血管内皮素

**Study on the dynamic change of endothelin in the development of stenosis of aorta after balloon injury in rabbits** XSONG Jin-wen, CHENG Yan-bin, YING Jian-guo, et al. Department of Radiological General Hospital of Lanzhou Command PLA. Lanzhou Gansu 730050, China

**【Abstract】 Objective** To study the dynamic change of endothelin(ET) in the blood with pathological and immunohistochemical changes of ET(ET-immunoreaction, ET-IR) in the development of stenosis of rabbit aorta after transluminal angioplasty. **Methods** According to the different periods of being killed after micro-balloon angioplasty, 30 rabbits were divided randomly into 6 groups including 6-hour group, 1-day group, 3-day group, 7-day group, 15-day group and 22-day group. 3 out of 5 rabbits in each group were created as models of aortic endothelium injury by micro-balloon angioplasty, the rest 2 rabbits were taken as control. ET levels in the plasma were measured by ELISA before, as well as after micro-balloon angioplasty. Pathomorphological examination of the local traumatic aorta was carried out to observe the intimal thickness and the extent of lumen stenosis, and ET-IR was assessed by immunohistochemical technique performed on aortic wall after micro-balloon angioplasty. **Results** (1) The major change of vascular stenosis was proliferation of vascular smooth muscle cell(VSMC) and endothelium. (2) ET levels in the plasma and ET-IR on the local aortic wall were significantly increased after micro-balloon angioplasty. **Conclusions** The experimental results show that the major pathologic change of vascular stenosis is the obvious proliferation of VSMC and endothelium. Further more, ET is a key factor in the development of vascular stenosis.

**【Key words】** Balloon angioplasty; Vascular restenosis; Endothelin

随着介入技术的发展和介入器材的不断开发应用,经皮腔内血管成形术(PTCA)已成为治疗冠心病等血管狭窄性疾病的重要措施,但术后发生的再狭窄仍是影响其疗效的主要因素之一。本实验利用微

球囊导管在兔腹主动脉内制备血管内膜损伤模型,模拟再狭窄发生的过程,观察 ET 在再狭窄发生过程中的动态变化,探讨 ET 在血管狭窄发生过程中的作用,为临床提供针对病因治疗的理论依据。

## 材料和方法

作者单位 730050 兰州军区兰州总医院放射诊断科(宋锦文、印建国、耿晓宁、贾雄、程彦斌);兰州医学院人体解剖教研室(程彦斌)

## 一、实验动物及主要仪器

①健康雄性大白兔 30 只,购自兰州生物制品所。②内皮素放免药盒,购自解放军总医院科技开发中心放免所。③内皮素免疫组织化学试剂盒,购自武汉博士德生物技术有限公司。④GC-400 $\gamma$  放射免疫计数器,中国科技大学科技实业总公司产品。⑤PTCA微球囊导管,兰州军区兰州总医院心内科提供。⑥抑肽酶,兰州大得利生物化学制药有限公司生产(批号 20020506)。

二、实验方法

(一)实验动物及分组 健康雄性大耳白兔 30 只,体重 2.0~2.5 kg,随机分为 6 组,每组 5 只,每组再分为 2 小组:单纯内膜损伤 3 只、组内对照(假手术)2 只。各组实验动物分别于术后 6 h 及 1、3、7、15、22 d 处死并取腹主动脉组织。

(二)血管内膜损伤模型的制作 大白兔经耳缘静脉采血 2 ml 后,经静脉推注 3% 戊巴比妥钠溶液(每公斤体重 1.0 ml)进行麻醉,仰卧固定四肢于手术台,沿右股动脉搏动切开皮肤长约 2.0 cm,暴露股动脉,经股动脉置入微导管至腹主动脉造影摄片。测量腹主动脉及股动脉内径粗细,后选取相当规格之 PTCA 微球囊导管(2.5 mm $\times$ 20 mm)插入 10~15 cm 至腹主动脉中下段内,连接压力注射器向球囊内注入生理盐水充盈球囊,来回抽拉(以稍有阻力感为宜)3~4 次,抽拉范围约 4.0 cm,拔出导管后结扎股动脉两端,缝合伤口,建立血管内膜损伤模型。术后连续 3 d 每天肌注青霉素 40 万 U 以预防感染,对照组局部切开并结扎股动脉但不放入球囊导管抽拉损伤。分笼普食喂养,饮水不限。

(三)标本收集及 ET、ET-IR 的测定和血管腔病理形态的观察

1. 血浆标本收集及其内 ET 含量测定。每只实验动物术前、术后所采之静脉血 2ml 分别置于含有 10% EDTA 二钠 30 $\mu$ l、400U 抑肽酶和肝素钠的试管中,混匀后即刻 4 $^{\circ}$ C 3 500 转/min 离心 15 min,分离血浆,-70 $^{\circ}$ C 保存待测。测定前使样本置于室温中复融,再次 4 $^{\circ}$ C 3 000 转/min 离心 5 min 取上清液测定,血浆内 ET 含量采用放射免疫法测定,操作步骤严格按照所附说明书进行。

2. 血管组织的病理观察和 ET-IR 测定。过量戊巴比妥钠麻醉处死大白兔后,迅速剖腹解剖分离出经球囊内膜损伤的腹主动脉一段长约 5.0 cm,放入 4% 甲醛溶液中固定,然后取最中段处制成石蜡块备检。血管纵、横断面均切片,片厚 5  $\mu$ m,间隔取片 5 张,血管组织 ET-IR 通过 SABC 法免疫组织化学

技术观察,并用苏木精-伊红(HE)染色光镜下观察病理形态学变化。

三、统计学处理

采用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析,所有数据结果均用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较用  $t$  检验,多组间比较用单因素方差分析。

结 果

一、血浆 ET 测定结果

(一)各组实验动物手术前、后血浆 ET 值 用放射免疫法测定各组实验动物手术前、后血浆 ET 含量,可见损伤各组术后血浆 ET 含量较术前及对照组有明显升高,而假手术组血浆 ET 含量手术前后相比无明显变化(见表 1)。

表 1 各组实验动物手术前、后血浆 ET 值变化( $\bar{x} \pm s$ )

组别( $n$ )	ET 值( pg/ml )		P 值
	术前	术后	
对照组( 12 )	110.23 $\pm$ 13.43	112.89 $\pm$ 17.09	> 0.05
损伤组( 18 )	113.77 $\pm$ 8.09	139.17 $\pm$ 16.86	< 0.01

(二)各组实验动物术后血浆 ET 值结果 放射免疫法测定各组实验动物手术后血浆 ET 含量,可见损伤组术后血浆 ET 含量与假手术组术后血浆 ET 含量相比有明显升高。

从时间上来看,单纯损伤组术后血浆 ET 含量即有升高,而术后 3 d 时升高幅度有所减缓;以后在术后 7~15 d 均继续升高,术后 22 d 达到最高值(见图 1)。

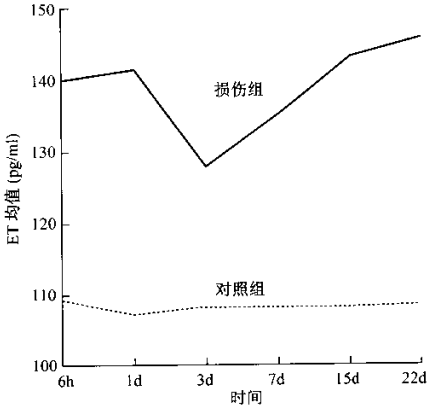


图 1 三组实验动物术后 ET 值 - 时间变化情况

二、血管组织病理改变

光镜下显示假手术组(对照组)动脉血管壁结构完整,内膜光滑无增厚,内皮细胞下衬托波浪状内弹

力膜 ,中膜平滑肌细胞排列完整 ,无增殖和迁移现象 ,管腔无变窄(图 2)。损伤后 6 h 及 1 d ,血管内皮明显受损 ,部分内膜剥脱 ,内腔面附着少量红细胞及血小板 ;损伤后第 3、7 天时可见血管内腔面变得进一步粗糙 ,局部附着较多的炎性细胞 ;平滑肌细胞出现活跃的核分裂象 ;损伤后 15 d ,内膜明显增厚 ,内皮细胞间隙增大 ,弹力纤维增生 ,血管损伤局部平滑肌细胞大量增殖、移行到内膜下并突向腔内 ,造成管腔狭窄(图 3) ;至术后 22 d 时血管腔变得进一步狭窄 ,内膜极度增厚 ,内弹力膜多处断裂或消失 ,内膜下层可见大量增殖密集的平滑肌细胞 ,排列紊乱甚至呈瘤样突起(图 4、5)。

### 三、血管组织 ET 免疫组织化学技术观察结果

损伤组见主要分布于内膜及中层的平滑肌细胞胞质内的 ET-IR 着色(黄褐色)明显增加(图 6) ,且较假手术组(图 7)明显增浓增多。

## 讨 论

PTCA 后再狭窄发生的确切机制目前尚未完全清楚 ,大量的临床资料和实验研究表明 ,VSMC 增殖和内膜增厚是再狭窄的主要病理特征<sup>[1]</sup>。多种血管活性肽是参与心血管收缩、血管平滑肌细胞增殖和血栓形成的决定性调控因素 ,具有重要的生理和病

理生理意义<sup>[2]</sup>。因此研究血管活性肽在再狭窄发生过程中的动态变化 ,探讨其在此过程中的作用和机制 ,为临床提供针对病因治疗的理论依据 ,是预防处理再狭窄和保证球囊成形术后疗效的关键。

### 一、血管活性肽在血管再狭窄中的主要作用

球囊成形术后血管再狭窄的发生与内皮剥脱损伤后多种神经体液和局部因子的调节紊乱有关 ,可能与内皮剥脱损伤后局部血管活性物质(肽)增加和细胞因子表达增加有关<sup>[3、4]</sup>。ET 可促进损伤血管内膜增殖<sup>[5]</sup>

### 二、ET 在血管狭窄形成过程中的作用

ET 是一种首先由猪的血管内皮细胞中分离纯化出的 21 个氨基酸组成的生物活性多肽 ,人的 ET 有 3 种基因表达 ,即 ET-1、ET-2、ET-3、其中以 ET-1 活性最强。ET 具有强烈的收缩冠状动脉及肾小动脉、刺激心钠素的释放、提高全身血压、抑制肾素释放等作用 ,是体内已知的最强的缩血管物质 ,现有研究表明 ,ET 浓度与心血管疾病、呼吸系统疾病、消化系统、神经系统疾病以及妇产科疾病的发生发展均有密切联系。

ET 不但对血管有强烈的缩血管功能 ,还可增加血管对其他血管收缩物质如血管紧张素 II、去甲肾上腺素等的敏感性 ;同时又对血管平滑肌细胞等

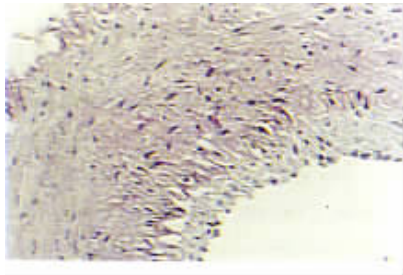


图 2 假手术组(对照组)动脉血管壁内弹力膜完整 ,内膜光滑无增厚(↑) × 40

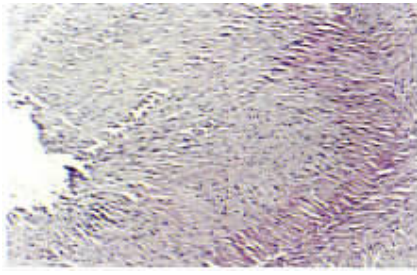


图 3 损伤后 15d ,血管平滑肌细胞大量增殖、移行并突向腔内 ,血管腔明显狭窄(↑) × 40

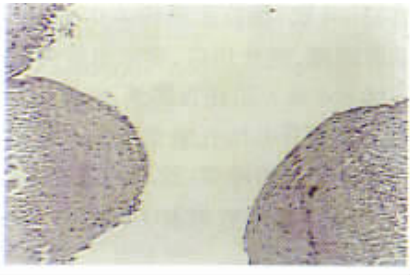


图 4 术后 22d 时血管腔变得进一步狭窄 ,甚至呈瘤样突起(△) × 20



图 5 大量增殖、增厚移行到内弹力膜下的 VSMC(△) × 40



图 6 损伤术后 22 d 见主要分布于内膜及中层的平滑肌细胞胞质内的 ET-IR 着色(黄褐色)明显增多增浓(△) × 40



图 7 假手术组 ,着色不明显。× 40



多种细胞有促增殖作用<sup>[6]</sup>。ET 主要由血管内皮细胞合成,平滑肌细胞有内皮素受体的表达,它主要作为局部激素以自分泌和旁分泌的方式发挥作用。ET 具有强大的收缩血管、促进血管平滑肌细胞增殖、迁移、促进细胞外基质集聚、加速生长因子、粘连分子等合成与释放及调节其他基因表达等多种生物学作用<sup>[3]</sup>。

本实验用 PTCA 微球囊导管建立兔血管内皮损伤模型,经观察发现球囊损伤后第 6 小时和第 1 天血浆 ET 含量已明显升高。病理显示血管内内膜撕裂,内膜部分剥脱;第 3 天时 ET 含量增高幅度有所减缓,推测与具有拮抗 ET 功能的物质如降钙素基因相关肽(CGRP)等代偿性分泌增多有关。第 7 天时 ET 含量又明显升高,与假手术组相比差异显著,而此时血管内腔面变得进一步粗糙,平滑肌细胞呈现出活跃的增生象;至损伤后第 15 天血浆 ET 水平升高更加明显并于第 22 天时达到最高值,病理显示血管内膜增厚内皮细胞间隙增大,弹力纤维增生,局部内膜下层平滑肌细胞大量增殖、移行并突向腔内,造成管腔狭窄;术后 22 d 血管腔变得进一步狭窄,而且主要以大量增殖密集排列、增厚移行的 VSMC 为主,甚至呈瘤样突起。免疫组织化学技术观察见主要分布于内膜及中层的平滑肌细胞胞质内的 ET-IR 着色(黄褐色)明显增强,且远较假手术组明显。提示血管再狭窄病灶的形成主要取决于 VSMC 增殖、移行。而后的启动系 VSMC 表现型发生了改变,即从收缩静止型转变为增殖型<sup>[7]</sup>。球囊血管成形术后动脉组织 ET-IR 着色增加,一方面,直接导致血管收缩,且增加血管对其他血管活性物质的敏感性,因此,术后血管组织 ET-IR 染色增加可能与术后血管收缩有关;另一方面,ET 对多种细胞有促增殖作用,而且 ET 与其他生长因子有协同促进细胞增殖作用。此外,ET 还可促进血管平滑肌细胞中自分泌生长因子血小板衍生生长因子(PDGF)的合成,从而进一步促进平滑肌细胞增生(此为球囊成形术后再狭窄发生的中心环节)。因此,球囊成形术后血管组织 ET-IR 增加,可能提示 ET 参与了再狭窄的发生<sup>[7,8]</sup>。

刘乃奎等<sup>[5]</sup>在大鼠主动脉内膜球囊拉伤模型上

亦观察到类似改变,血管损伤后血管平滑肌细胞增殖过程中大鼠血浆和主动脉组织 ET 含量持续增加。而且应用 ET 特异抗血清治疗,可明显抑制血管损伤诱导的血管平滑肌细胞增殖和内膜增厚,提示 ET 是参与再狭窄的重要血管活性肽。丝裂素活化蛋白激酶(MAPK)是细胞内广泛存在的含有丝氨酸/苏氨酸残基的蛋白激酶,是细胞外刺激信号影响细胞增殖、肥大反应的胞内信息共同通路<sup>[10]</sup>。该研究表明,ET 呈浓度依赖性地刺激血管 MAPK 激活和血管平滑肌细胞增殖,两者之间呈正相关。应用 ET 受体阻断剂 BQ123 可明显抑制 ET 诱导的 MAPK 激活和血管平滑肌细胞增殖,提示 ET 可通过 ET 受体激活 MAPK 信号转导途径,刺激血管平滑肌细胞增殖。

由此可见,血管内膜损伤术后 ET 含量升高与血管腔变窄呈高度的一致性,表明 ET 在术后管腔狭窄发生过程中起到了重要的作用。

#### 参 考 文 献

- 1 汤健,魏英杰.心血管活性物质与心血管疾病.北京:北京医科大学和协和医科大学联合出版社,1997:55-253.
- 2 Douglas SA, Loudon C, Yickey-Clark LM, et al. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty: protective effects of the novolovon peptide endothelin receptor antagonist SB209670. *Curr Res*, 1994, 75: 190-197.
- 3 Lucia M, Alpert MA, Okunish H, et al. Proliferation and migration of endothelin cells is promoted by endothelins via activation of ETA receptor. *Am J Physiol*, 1995, 269: H686-695.
- 4 杜荣增,吴宗贵,黄佐,等.球囊血管成形术对血浆 TNF- $\alpha$ 、ET 水平及局部血管组织 ET-IR 的影响.第二军医大学学报,2001,22: 130-132.
- 5 刘乃奎,陈光慧,王晓红,等.血管活性肽在大鼠血管再狭窄形成中的作用.中华医学杂志,2001,81:162-167.
- 6 Nadine C, Valter CDL, Silrana M, et al. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and accumulation of fibronectin in coronary artery restenosis lesion retrieved by atherectomy. *Br Heart J*, 1995, 73: 534-539.
- 7 郝晓红,卢才义,王峰,等.胰岛素增强内皮素-1 的缩血管作用.中华心血管病杂志,1997,25: 64-66.
- 8 秦玉明,周爱卿,贾晓明,等.球囊血管成形术后再狭窄中 ET 和 IGF-1 的改变.上海第二医科大学学报,2001,21: 39-44.
- 9 张勇刚,齐永芬.尾加压素 II 对血管平滑肌细胞的影响.中国药理学通报,2001,17: 155-157.

(收稿日期 2003-08-20)

# 兔腹主动脉球囊成形术后狭窄过程中内皮素的动态变化

作者: 宋锦文, 程彦斌, 印建国, 耿晓宁, 贾雄, 刘晓红, 杨艳

作者单位: 宋锦文, 印建国, 耿晓宁, 贾雄, 刘晓红, 杨艳(730050, 兰州军区兰州总医院放射诊断科), 程彦斌(兰州医学院人体解剖教研室)

刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU

英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY

年, 卷(期): 2004, 13(5)

被引用次数: 1次

## 参考文献(9条)

1. 汤健, 魏英杰. 心血管活性物质与心血管疾病 1997
2. Douglas SA, Loudon C, Yickey-Clark LM. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty, protective effects of the novlovon peptide endothelin receptor antagonist SB209670 1994
3. Lucia M, Alpert MA, Okunish H. Proliferation and migration of endothelin cells is promoted by endothelins via activation of ETA receptor 1995
4. 杜荣增, 吴宗贵, 黄佐. 球囊血管成形术对血浆TNF- $\alpha$ 、ET水平及局部血管组织ET-IR的影响[期刊论文]-第二军医大学学报 2001
5. 刘乃奎, 陈光慧, 王晓红. 血管活性肽在大鼠血管再狭窄形成中的作用[期刊论文]-中华医学杂志 2001
6. Nadine C, Valter CDL, Silrana M. Expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  and accumulation of fibronectin in coronary artery restenosis lesion retrieved by atherectomy 1995
7. 郅晓红, 卢才义, 王峰. 胰岛素增强内皮素-I的缩血管作用 1997
8. 秦玉明, 周爱卿, 贾晓明. 球囊血管成形术后再狭窄中ET和IGF-I的改变[期刊论文]-上海第二医科大学学报 2001
9. 张勇刚, 齐永芬. 尾加压素II对血管平滑肌细胞增殖的影响[期刊论文]-中国药理学通报 2001(01)

## 相似文献(10条)

1. 期刊论文 张丽芳, 柯元南, ZHANG Li-fang, KE Yuan-nan. 大鼠动脉内膜损伤后血管重塑相关因子的动态变化 - 中日友好医院学报 2007, 21(2)  
目的: 研究大鼠血管内膜损伤后血管重塑的相关因子, 包括基质金属蛋白酶(MMP-1, MMP-2), 金属蛋白酶组织抑制物(TIMP-2), 转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)的变化规律. 方法: 建立大鼠胸主动脉球囊损伤模型, 分为对照组, 术后3d、5d、8d、14d、21d和35d组. 采用免疫组化方法检测各因子的表达. 结果: 动脉内膜损伤后3d各因子均明显表达增加, 随后下降, TGF- $\beta$ 1至术后8d, MMP-1至术后14d, MMP-2至术后21d降低至与对照组无区别, TIMP-2至术后21d仍持续高于对照. 结论: 大鼠血管损伤后修复过程中各因子作用时间窗不完全相同, 动脉球囊损伤术后3周内可能是药物干预的最佳时机.
2. 期刊论文 沈珠军, SHEN Zhu-jun. 冠状动脉球囊成形术及支架术后再狭窄 - 基础医学与临床 2001, 21(2)  
Percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) has become one of the most important treatment method in coronary artery disease along with coronary bypass operation and medicine in recent years. Restenosis after intervention becomes the Achili's heel in our daily treatment. In some degree stenting can reduce restenosis, but the restenosis after stenting is still over 20%. The focus of the treatment of restenosis over the last 2 decades has been through the application of pharmacologically active agents and mechanical approaches using a host of different devices. But this frequent and costly complication of percutaneous revascularization techniques has proved refractory to all such therapies. This review will focus on the studies that have been done during recent years, it will cover the mechanism of restenosis after PTCA and stenting, the risk factors involved in the restenosis, and the prevention and treatment of restenosis.
3. 期刊论文 宋锦文, 程彦斌, 刘晓红, 杨艳, 印建国. 血管活性肽在血管再狭窄中的作用 - 西北国防医学杂志 2003, 24(6)  
因介入技术的发展和介入器材的不断开发应用, 经皮穿刺血管腔内球囊成形术成为治疗冠心病等血管狭窄性疾病的重要措施, 但术后发生的再狭窄仍是影响其疗效的主要因素之一.
4. 期刊论文 安健, 李保, 王敬萍, 杨滨, 王仲朝, 王慧仙, 芦丽芳, 高勇莉. 切割球囊与普通球囊成形术治疗冠状动脉小血管病变的对比研究 - 山西医药杂志 2009, 38(11)  
球囊扩张是经皮冠状动脉介入性治疗(PCI)最基本的方法, 采用普通球囊对冠状动脉病变进行扩张是通过球囊对血管壁的机械性挤压, 造成粥样斑块不规则破裂并使管腔增大, 这样很容易造成血管内膜严重撕裂、夹层, 甚至急性闭塞, 此外普通球囊对血管壁的严重损伤可能会引起血管内膜过度增生、血管重构, 从而导致术后血管再狭窄.
5. 期刊论文 蒋宁一. 放射性核素内放射法防治血管再狭窄的现状与进展 - 实用医学杂志 2001, 17(2)

自从1974年Gruntzig等首次开发用于扩张治疗的球囊导管以来, 经皮血管内成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)被广泛应用于各种血管或管腔闭塞/狭窄性病变的临床治疗, 特别是在动脉硬化性狭窄或闭塞的治疗方面发挥了很大的作用。但术后再狭窄的发生率高达30%~50%, 成为PTA发展的障碍。管腔内支架(endoluminal stent, ES)的应用在一定程度上弥补了PTA治疗的不足, 但其再狭窄率仍达20%~30%。这严重影响了PTA和ES的效果, 已成为国内外在血管狭窄或闭塞的治疗研究中亟待解决的新课题。

1 血管再狭窄的原因

目前对再狭窄的成因已有许多研究报告, 通常认为与纤维细胞性内膜过度增殖有关, 主要成分是平滑肌细胞 [1~3]。基础研究表明再狭窄是局部血管损伤后的一种修复反应; 是多种细胞因子和生长因子介导的局部血管重建和再塑; 是血管平滑肌细胞迁移、增殖、凋亡及细胞的基质分泌和堆积的结果; 是一系列基因异常表达所引起的血管功能与结构的改变 [4]。ES的应用损伤并刺激诱导血管平滑肌细胞由静止收缩态进入合成态, 导致细胞转移、增殖分化并形成新内膜是再狭窄的主要病理机制, 平滑肌细胞是再狭窄组织的最主要成分 [5]。也多有报道在再狭窄的新内膜中有凋亡的平滑肌细胞, 提示细胞凋亡与新内膜形成有关, 细胞凋亡参与再狭窄的发生和发展过程 [4, 6, 7]。因此, 有效地抑制血管平滑肌细胞的增殖和促进其凋亡是预防内膜过度增生致再狭窄的基础。

2 放射治疗的现状

许多学者在防止再狭窄方面做了大量的实验与临床研究, 包括基因治疗(直接转移基因抑制平滑肌细胞增殖和反义核酸技术)、药物治疗及新的介入疗法(定向斑块旋切术、高速旋磨术、激光球囊成形术、射频成形术)等, 但尚未取得满意效果。近年来有人报告放射治疗可以防止冠状动脉成形术(PTCA)术后再狭窄, 许多学者在探索PTA及ES放射治疗方面作了大量的工作。理论认为分裂中的细胞在G2/M期对电离辐射敏感, 放射线可以抑制增殖活跃的细胞分裂, 通过减少分裂来限制增生过程, 可以抑制平滑肌细胞的增殖 [8]。体内血管平滑肌细胞通常不呈现活跃的增生状态, 在机械损伤或其它刺激下可诱发平滑肌细胞增生、迁移及产生基质, 在这种状态下, 细胞对放射线的敏感性升高, 射线就可以通过杀死或抑制这些分裂合成旺盛的平滑肌细胞有选择地抑制新内膜形成及有效的预防再狭窄。目前用于放射治疗和预防再狭窄的研究方法大致包括三方面: (1)在ES治疗后采用动脉内后装治疗(intraarterial afterloading), 即将192Ir(192Ir)丝送入冠脉病变部位进行照射, 达到一定剂量后退出导管放射源。Wiedermann等 [9] 通过导管将192Ir置于靶血管, 照射后发现再狭窄程度减轻63%~62.5%; Teirstein等 [10] 报道55例冠状动脉支架置入后其中加192Ir管腔照射26例, 空白对照29例, 结果内照射组在平均最小腔内直径、后期血管腔缩小值和管腔直径缩小三方面均明显优于对照组。也有学者将90Sr/Y制成丝状放射源, 用导丝送入照射, 得到了与192Ir相同的效果 [11]。(2)以ES作为载体, 通过反应堆或回旋加速器处理, 将放射性核素直接依附在ES上, 成为放射性ES。将这种放射性ES通过PTA置入管腔内, 在达到常规ES作用的同时产生辐射生物效应, 双重作用的结果使之抑制内膜增生, 防治再狭窄。Hehrlein等 [12] 于1993年在海德堡大学首先开展了放射性支架的实验, 他们通过反应堆产生的含几种射线的支架对血管再狭窄的发生情况进行了观察, 证实该方法能抑制血管平滑肌的增殖。Laird [13], Carter [14] 等也进行了类似的实验, 均认为放射性支架对防治血管再狭窄有效。用回旋加速器处理的不锈钢支架, 经过高速粒子轰击而产生了一系列同位素。有55 Co, 56Co, 51Cr, 52Mn, 57Ni, 及55Fe, 释放β, γ, X射线, 这种混合性放射性支架中以55Co释放的β射线起主要作用, 另一种是采用32P放射源, 将其包裹在金属内支架中置入血管内进行照射 [15]。(3)经球囊导管直接将放射性核素送入狭窄部位进行照射。北京医科大学霍勇等 [16] 发表了32P液体球囊血管内照射预防血管介入治疗后再狭窄的实验研究, 结果认为内照射使血管内膜增生明显受抑制, 其机制是抑制平滑肌细胞增殖和改善血管重塑形成。

6. 学位论文 周海武 依达拉奉防治大鼠颈动脉球囊成形术后血管再狭窄实验研究 2008

目的: 观察依达拉奉对大鼠颈动脉损伤后再狭窄的防治作用及对血管基质金属蛋白酶2(MMP2)表达的影响, 探讨其可能作用机制。  
方法: 雄性SD大鼠随机分为两组: 对照组和治疗组(各20只)。2F球囊对大鼠右颈侧总动脉内膜损伤法制作再狭窄模型。治疗组制模后给予依达拉奉3mg/kg, ip, bid。对照组损伤后给予等体积分的生理盐水。损伤后1d、3d、7d、14d和28d原位灌注固定取材, 分析病理形态学改变及采用免疫组化方法观察基质金属蛋白酶2(MMP2)的表达。并分析上述指标的变化。  
结论: 依达拉奉可抑制大鼠颈动脉损伤后再狭窄, 这种作用可能与其抑制MMP2的表达相关。

7. 期刊论文 韩雅玲. 臧红云. 荆全民. 王守力. 王冬梅. 王祖禄 应用切割球囊结合支架术治疗冠状动脉分叉处病变

89例 - 心脏杂志 2003, 15(1)

目的: 评价经皮冠状动脉腔内切割球囊成形术(PTCBA)结合支架术治疗冠脉分叉处病变的安全性及疗效。方法: 对89例冠心病患者主支病变应用PTCBA预扩张后置入支架、分支病变单行PTCBA而不置入支架, 观察其冠脉病变特点、手术过程相关因素、手术成功率、并发症和近、中期随访结果。结果: 89例患者中分叉处病变位于前降支/对角支占71%, 回旋支/钝圆支占25%, 右冠脉/后降支或后侧支占4%。对分支血管行PTCBA后1例因残余狭窄>50%而植入支架, 1例因并发轻度钙化且分支成角较大切割球囊未通过, 改用常规PTCA球囊扩张成功。病变PTCBA成功率达97. 8%; 无院内死亡、急性心肌梗死(AMI)、急性心包填塞及急危冠脉搭桥术等严重并发症。对手术成功的87例术后临床随访3~26个月, 无死亡及AMI等恶性事件发生。临床心绞痛复发率17. 2%。复查冠脉造影(CAG)率56. 3%, 示49处分叉病变主支支架内再狭窄率14. 3%, 分支血管再狭窄率18. 4%。结论: PTCBA结合支架术治疗冠脉分叉处病变是一种安全、有效的介入治疗技术, 其成功率高、并发症少, 近、中期疗效满意。

8. 期刊论文 张玉平. 李建军. 刘颖. 王晶 氯沙坦对球囊成形术后兔血管内膜增生和基质金属蛋白酶2及其抑制剂表达

的影响 - 中国动脉硬化杂志 2003, 11(1)

观察血管紧张素II 1型受体拮抗剂氯沙坦对球囊成形术后兔血管内膜增生和基质金属蛋白酶2及其抑制剂表达的影响, 探讨氯沙坦治疗血管再狭窄的可能机制和作用。24只新西兰兔随机分为3组: 对照组、模型组及氯沙坦组, 后两组持续高胆固醇喂养, 实验1周后行腹主动脉内膜剥脱术, 9周后对狭窄部位行球囊成形术, 氯沙坦组于球囊成形术前1周开始口服氯沙坦10 mg/(kg·d)。13周末取腹主动脉行病理形态学观察和基质金属蛋白酶2及组织型基质金属蛋白酶2抑制剂的免疫组织化学分析。结果发现, 高胆固醇饲养9周后, 模型组、氯沙坦组血清总胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇均明显增加(P<0. 01), 且未发现氯沙坦干预后对血脂水平有影响。13周后氯沙坦组较模型组内膜厚度减少65%, 内膜面积减少34%, 内膜厚度与中膜厚度比减少32%, 内膜面积与中膜面积比减少28%。免疫组织化学分析显示, 基质金属蛋白酶2表达因氯沙坦的干预无明显变化。而组织型基质金属蛋白酶2抑制剂表达明显减少(P<0. 05), 基质金属蛋白酶2/组织型基质金属蛋白酶2抑制剂显著增加(P<0. 01)。提示氯沙坦在不影响血脂的情况下, 可明显抑制血管损伤后内膜增生, 其机制可能与抑制组织型基质金属蛋白酶2抑制剂表达, 恢复基质金属蛋白酶2/组织型基质金属蛋白酶2抑制剂的平衡有关。

9. 期刊论文 刘颖. 李建军. 李庚山. 张玉平. 王晶. 夏冷. 徐红新 球囊成形术后氯沙坦对兔血管内膜增殖及巨噬细胞表

达的影响 - 中国医师杂志 2003, 5(4)

目的通过观察AT1受体的特异性拮抗剂氯沙坦(Losartan)对兔腹主动脉球囊成形术后内膜增殖和巨噬细胞表达的影响, 探讨氯沙坦治疗血管再狭窄的机制。方法采用内皮剥脱加高脂饮食(含1. 5%胆固醇)喂养8周制作兔腹主动脉粥样硬化模型, 然后对狭窄部位行球囊成形术。术后氯沙坦组给予氯沙坦10mg\*kg<sup>-1</sup>\*day<sup>-1</sup>口服, 对照组喂生理盐水。4周后取腹主动脉行组织形态学观察, 用免疫组织化学方法分析巨噬细胞。结果对照组内膜厚度/中膜厚度比值为0. 65±0. 17, 氯沙坦组则减少为0. 44±0. 11(P<0. 01), 对照组内膜面积/中膜面积比值为0. 74±0. 16, 氯沙坦组则减少为0. 54±0. 13(P<0. 01)。氯沙坦组新生内膜中巨噬细胞数亦较对照组显著减少(P<0. 01)。结论氯沙坦通过抑制Ang II的作用进而抑制巨噬细胞的浸润, 抑制炎症反应, 从而减轻再狭窄。

10. 期刊论文 卢辉和. 刘亚军. 张莉. 盛臻强. 王毅. 管耘园. LU Hui-he. LIU Ya-jun. ZHANG Li. SHENG Zheng-qiang.

WANG Yi. GUAN Yun-yuang 缬沙坦对兔动脉成形术后血管内膜增生及内皮细胞CD34表达的影响 - 中华急诊医学杂志

2007, 16(9)

目的 观察血管紧张素II Ⅱ型受体(AT1)拮抗剂缬沙坦对兔动脉成形术后血管内膜增生及内皮细胞CD34表达的影响, 探讨AT1受体拮抗剂治疗血管再狭窄的机制和作用。方法 雄性新西兰白兔24只, 随机分成3组: 对照组始终以普通饲料饲养12周, 不加任何处理; 模型组和缬沙坦给予高胆固醇喂养, 4周后行腹主动脉内膜剥脱, 继续高胆固醇饮食4周后行球囊成形术, 模型组继续普通饲料饲养, 而缬沙坦组给普通饲料+缬沙坦10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>喂养4周。12周末取腹主动脉行病理形态学观察及CD34免疫组织化学分析。结果 与模型组比较, 缬沙坦组内膜厚度减少56. 58%, 内膜面积减少66. 81%。免疫组织化学分析显示, 缬沙坦组与模型组相比CD34表达增加(P<0. 01)。结论 缬沙坦可以减轻兔腹主动脉成形术后内膜增生, 其机制可能与促进内膜损伤后的内皮细胞增殖, 提高内皮修复功能有关。

## 引证文献(1条)

1. 刘景芳, 郑少宝, 赫秋月. 急性心梗患者静脉溶栓和PTCA术后血浆内皮素和心钠素变化的研究[期刊论文]-深圳中西医结合杂志 2007(5)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200405022.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200405022.aspx)

授权使用: qkxb11(qkxb11), 授权号: badaecd2-dc7f-4f64-88da-9e2b00d24e5d

下载时间: 2010年11月11日