

PTCA 术后再狭窄的机制及防治研究进展

李忠莎 李琦 陈畅

摘要 经皮冠状动脉腔内血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)是临床上治疗由动脉粥样硬化斑块破裂所导致的急性心肌梗死的重要治疗手段。PTCA 通过重建狭窄区域血运,进而恢复缺血缺氧区域的正常血供。然而,PTCA 术后由血管内膜增生(intimal hyperplasia, IH)所导致的管腔再狭窄则严重影响患者的预后。研究发现,血管内皮细胞损伤,血管平滑肌细胞表型转换,损伤血管局部炎性细胞聚集浸润,血小板活化和氧化应激等因素均可以导致血管内膜增生。本文对 PTCA 术后引起血管内膜增生的影响因素及防治 PTCA 术后血管内膜增生的治疗方法进行阐述。

关键词 血管内膜增生 管腔再狭窄 内皮细胞 血管平滑肌细胞 治疗

中图分类号 R363.1

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.06.003

经皮冠状动脉腔内血管成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)是目前临床用于治疗急性心肌梗死及冠心病等心血管疾病的重要手段。PTCA 具有重塑狭窄管腔结构、恢复阻塞血管内血流的作用^[1]。但是 PTCA 术后所导致的急性管腔内再狭窄,急/亚急性血栓形成则限制其临床效果。因此,探寻防治 PTCA 术后再狭窄的有效作用靶点及治疗药物则成为了临床长期以来的重要研究内容。本文就近年来关于 PTCA 术后血管再狭窄的机制及临床治疗手段进行综述。

一、PTCA 术后诱发血管内膜增生影响因素

血管内膜增生(intimal hyperplasia, IH)是导致 PTCA 术后管腔再狭窄的主要原因。研究证实,由血管内膜增生所引起的 PTCA 术后管腔再狭窄是机体自身的一种修复过程。目前,由血管内膜增生所引起的 PTCA 术后血管再狭窄形成机制依旧不明。研究表明,血管内膜增生可能由以下 3 个阶段所组成:多种因素如机械性损伤,导致血管内皮细胞受损,诱发血管内皮细胞功能失调和血管稳态失衡^[2]。血小板及免疫细胞黏附所引起的局部炎性反应^[3]。多种细胞因子引起的血管平滑肌细胞增殖及向管腔内迁移^[4]。

1. 内皮细胞与血管内膜增生:血管内皮细胞(endothelial cells, ECs)作为血液与血管壁之间的机械屏

障,具有分泌血管活性物质、维持血管张力变化和拮抗免疫细胞黏附的作用^[5]。在外界刺激因素作用下,ECs 收缩并伴有明显形态改变(肿胀),进而导致 ECs 间连接断裂,最终导致 ECs 通透性增加^[6]。而在血管损伤进展期则伴有 ECs 剥落,进而导致内皮下基质暴露,引起血液中的淋巴细胞及血小板于内皮剥落部位聚集黏附,诱发血栓形成和炎性反应。ECs 损伤是 PTCA 术后特征性表现。在球囊扩张病变血管并置入支架的时候,常导致病变血管扩张牵拉,从而诱发病变血管表面 ECs 受损。此外,病变血管内置入支架后常导致支架置入部位的血流动力学环境紊乱(涡流等)也是导致损伤血管表面内皮化迟缓的重要因素^[7]。除局部的血流动力学改变外,支架还会对血管内壁形成直接的压迫,而支架对血管壁的压迫也是迟滞损伤血管局部再内皮化进程的重要原因^[8]。

损伤血管表面 ECs 具有自我修复能力。研究表明,损伤后血管表面 ECs 再修复的来源主要有:损伤血管边缘区 ECs 向损伤区域迁移,促进损伤血管表面再内皮化。循环内皮细胞(circulating endothelial cells, CECs)来源于血管表面内皮细胞的脱落,并存在外周血液循环。生理条件下血液循环中的 CECs 含量极其少。目前认为,CECs 属于成熟细胞,本身并不具有增殖能力,其参与损伤血管表面 ECs 修复的机制可能是与血小板内皮细胞黏附分子(platelet endothelial cell adhesion molecule, PECAM-1/CD31)和血管内皮黏着蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin/CD144)等分子有关^[9]。内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)具有极强的增殖能

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81800242)

作者单位:150086 哈尔滨医科大学药学院药理学教研室(李忠莎、陈畅);150086 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院生物治疗中心(李琦)

通信作者:李琦,电子信箱:Li_qi1986@126.com;陈畅,电子信箱:chen213chang@163.com

力,被认为是参与损伤血管内皮修复的主要细胞来源。血管损伤自身可作为刺激因素动员骨髓 EPCs 释放入血,随后通过血液循环,参与内皮修复。

2. 血管平滑肌细胞与血管内膜增生:血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMCs)是血管壁中层结构的主要组成部分,在维持血管张力变化中发挥重要作用。生理条件下,VSMCs 不具有增殖能力,仅表现为收缩特性,表达 α 平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)、平滑肌 22 α (smooth muscle 22 α , SM-22 α)和平滑肌肌球蛋白重链(smooth muscle myosin heavy chain, SMHC)等收缩型蛋白标志物^[10, 11]。但在血管损伤或局部微环境改变时,VSMCs 由收缩型向分泌型转换,其细胞膜表面蛋白标志物出现明显改变,伴有明显的细胞增殖和迁移,细胞外基质合成增强^[12, 13]。研究发现,PTCA 术后,在局部炎性介质和趋化因子等刺激因素的作用下,VSMCs 存在表型转换,同时伴有明显 VSMCs 增殖及向管腔迁^[14, 15]。随着研究的不断深入,现已发现机体内多种细胞因子调控 VSMCs 表型转换进而参与 PTCA 术后的血管内膜增生进程。血管损伤后转化生长因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)大量生成并释放入血,通过激活 VSMCs 细胞膜表面 TGF- β II 型受体,促进 VSMCs 增殖分化,参与血管结构重塑过程^[16]。此外,血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factors, FGFs)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等同样具有促 VSMCs 表型转换,合成并分泌细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的作用^[17]。

3. 免疫细胞活化与血管内膜增生:血管损伤后,内皮下组织暴露,从而导致机体免疫系统活化,进而激活机体的免疫反应。损伤血管内置入的支架同样会引起机体的免疫应答反应。损伤修复后的血管内皮细胞表达多种黏附分子和趋化因子,包括单核细胞趋化因子(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、白细胞介素(interleukin, IL)、细胞间黏附分子(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管黏附分子(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)和巨噬细胞等。活化的免疫细胞向损伤部位迁移并黏附,引起炎性反应。支架置入后对局部血管壁所产生的持续性牵拉也会引起血管壁的慢性炎性反应^[18]。而这种对血管壁的压力调控可能是活

化血管驻留免疫细胞的刺激因素。动物实验发现,血管中置入支架后,可于支架表面检测到大量的中性粒细胞和单核细胞。上述结果提示,淋巴细胞具有诱导早期炎性反应的作用^[19]。除在动物实验中观察到早期炎性反应外,在支架局部存在有明显巨噬细胞聚集^[20]。上述实验结果均提示,淋巴细胞活化及炎性反应可能也是诱发血管内膜增生的重要因素。

4. 血小板活化与血管内膜增生:血管 ECs 的完整性为机体提供了一个抗血栓形成的表面,进而到达抑制凝血因子和血小板活化的功能^[5]。生理条件下,ECs 可释放多种因子来拮抗血小板聚集,如组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)、一氧化氮(NO)等。在 PTCA 术后,血管 ECs 死亡或功能缺失,导致内皮下组织暴露或抗凝作用丧失,从而诱发血小板活化并于损伤处聚集^[21]。研究发现,血小板衍生生长因子具有促 VSMCs 增殖、迁移的作用。而且动物实验同样证实,血管损伤后血清中 PDGF 含量升高并伴有明显内膜增生。上述结果说明,血小板聚集同样具有诱发病变血管出现内膜增生的作用^[22]。

5. 氧化应激与血管内膜增生:在 PTCA 术后,其局部超氧阴离子(O^{2-})生成增多^[23]。研究发现, O^{2-} 通过 p38 信号通路调控活性氧原(reactive oxygen species, ROS)生成,促进 VSMCs 和成纤维细胞增殖^[24]。此外,病变血管局部 ROS 大量产生可以明显改变 ECs 的通透性和功能,从而诱发淋巴细胞和血小板黏附,促进细胞黏附,并最终诱发血管内膜增生^[25]。而且病变血管的氧化应激反应同样会诱发内质网应激,进一步促进 VSMCs 增殖^[26]。

二、PTCA 术后血管内膜增生的防治

尽管现在对 PTCA 术后血管内膜增生机制尚未完全阐明,但是针对参与血管内膜增生的各个环节还是摸索出不同的治疗方案。

1. 药物治疗:血管内膜位于血管壁表面,主要由内皮和内皮下基质组成,其结构的完整和功能正常对维持血管生理功能至关重要,也是预防 AS 等心脑血管疾病的重要靶点。PTCA 术后,ECs 最先出现损伤。因此促进血管损伤后血管表面再内皮化便成为临床治疗血管内膜增生的重要环节之一。目前,具有促进内皮修复的药物主要包括他汀类药物、贝特类药物、曲格列酮等。虽然大部分药物在临床前研究中表现出明显的促血管内皮修复的作用。但在临床试验中未能达到预期的疗效。因此,如何有效地将动物实验

转化为有益的临床疗效,将成为下一步相关药物研发的主要任务之一。

2. 放射性治疗:血管局部放射治疗是采用放射性钢丝或放射性球囊,通过局部放射性照射的方式来防治 PTCA 术后的支架内再狭窄。已有研究表明,病变血管放射性支架置入可达到长期稳定的局部照射,对防治管腔再狭窄有明显的治疗作用。临床上使用的放射源主要为 γ 放射源和 β 放射源。两种放射源具有明显差异, γ 放射源放射时间长,操作时需特殊防护。 β 放射源以电子能量形式发出,组织穿透能力明显弱于 γ 射线,但是临床双盲随机试验发现, β 放射源可以有效防治 PTCA 术后的管腔再狭窄,且对操作人员的伤害较 γ 放射源明显减轻,且不易产生放射性污染。虽然放射性治疗对于防治 PTCA 术后管腔内再狭窄具有很好的临床应用价值,但随着临床试验的不断开展,发现放射性照射治疗存在很大的不足。如放射性照射治疗常常仅关注于损伤病变血管,而忽视对损伤区与正常区连接处的关注。即由血管边缘区照射剂量不足所引起的管腔再狭窄,称为“边缘效应”^[27]。因此在采用放射性照射治疗时需准确划定病变血管长度及调整放射源长度。此外,血栓形成也是放射线治疗的严重并发症。这提示应用放射线治疗的患者应加服用抗血小板聚集药物,以降低血栓形成。放射性治疗除对患者和操作人员具有伤害外,还面临着设备昂贵和人员培训等问题。这也决定了放射性疗法仅能在少数具备资质的介入中心开展。且随着药物涂层支架及其他疗法的不断开展,血管放射性治疗的使用将愈发受限。

3. 药物涂层支架:支架载药系统也称为药物涂层支架(drug-eluting stents, DES),是利用金属支架平台携带(载)抗血管内膜增生的药物,通过局部释放,有效抑制支架内的血管内膜增生,达到预防支架内再狭窄及抗血栓形成的目的。研究表明,DES 可以明显减少 PTCA 术后管腔再狭窄。目前,临床应用的药物洗脱支架主要有雷帕霉素药物涂层支架(sirolimus-eluting stents, SES)和紫杉醇药物涂层支架(paclitaxel-eluting stent, PES)等^[28]。

药物涂层支架的使用目的主要为抑制支架内管腔再狭窄。因此,支架所搭载的药物应该具备以下几点特征:较宽的治疗窗、无细胞毒性、低致炎性和较强的促血管内皮细胞再修复作用。除药物自身影响因素外,支架内血流动力学改变、药物代谢动力学和药物的理化特性等同样在调控支架内药物的释放中起

到重要作用^[29]。

DES 在置入损伤血管后在抑制 VSMCs 增殖和促管腔表面再内皮化过程中具有良好的作用。但是,DES 在应用过程中依旧伴随着诸多问题,如 DES 内载药完全释放后,对 VSMCs 增殖的抑制作用消失,同时还伴有管腔再内皮化缓慢,DES 贴壁不良的概率明显高于金属裸支架等^[30]。针对现有药物涂层支架在使用中所暴露出来的诸多问题,国内外研究者通过对支架结构进行优化调整以及载药系统再设计,从而最大限度地提升药物涂层支架的临床应用效力^[31]。

4. 细胞生物治疗:细胞生物治疗通过在损伤血管表面或支架表面种植干细胞或 ECs 等,促进 ECs 向损伤部位迁移参与损伤血管表面内皮细胞修复,抑制 VSMCs 增殖和局部血栓形成^[32]。目前研究发现,ECs 种植支架具有促进血管损伤部位再内皮化,减少新生内膜面积。而干细胞种植支架则是于支架表面包覆 EPCs 等干细胞,以 EPCs 细胞的自我增殖分化能力为基础,达到促血管表面内皮细胞修复的目的。体外研究证实,该类支架可在支架表面及支架与临近血管间形成良好的血管再内皮化。随着纳米材料的不断发展,也提示着可以构建合适的包裹有多功能干细胞或者内皮祖细胞的纳米纤维支架。

三、展 望

综上所述,PTCA 术后血管再内皮化进程延缓,血管平滑肌细胞过度增殖,局部炎性细胞聚集浸润及支架内急性血栓形成均是引起 PTCA 术后血管内膜增生,导致管腔再狭窄的重要因素。因此有效地抑制血管内膜增生的各个环节将有助于预防 PTCA 术后支架内再狭窄。PTCA 术后管腔内再狭窄的病理机制复杂,且病理进程尚不明确。目前临床应用的药物涂层支架虽具有有效抑制病变血管术后管腔炎性反应和血管平滑肌细胞增殖的作用。但随着药物涂层支架所搭载的药物不断释放,其抑制炎症和血管平滑肌增殖的作用将不断减弱。如何长期有效控制 PTCA 术后支架内的管腔再狭窄进程便成为介入治疗所面临的棘手问题之一。近年来,随着治疗药物的不断向前发展及新的治疗手段出现,均为有效防控支架内再狭窄提供了充足的依据。但其长期受益还需开展大规模临床随机试验予以验证。

参考文献

- 1 Hall S, Agrawal DK. Delivery of viral vectors for gene therapy in intimal hyperplasia and restenosis in atherosclerotic swine [J]. Drug De-

- liv Transl Res, 2018, 8(4): 918–927
- 2 Tian DY, Jin XR, Zeng X, *et al.* Notch signaling in endothelial cells: is it the therapeutic target for vascular neointimal hyperplasia? [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1615
- 3 Tseng CN, Chang YT, Yen CY, *et al.* Early inhibition of p – selectin/p – selectin glycoprotein ligand – 1 reduces intimal hyperplasia in murine vein grafts through platelet adhesion [J]. Thromb Haemost 2019, 119(12): 2014–2024
- 4 Xu K, Al – Ani MK, Pan X, *et al.* Plant – derived products for treatment of vascular intima hyperplasia selectively inhibit vascular smooth muscle cell functions [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 3549312
- 5 Kruger – Genge A, Blocki A, Franke RP, *et al.* Vascular endothelial cell biology: an update [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18): 4411
- 6 Konukoglu D, Uzun H. Endothelial dysfunction and hypertension [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 956: 511–540
- 7 Thondapu V, Tenekecioglu E, Poon EKW, *et al.* Endothelial shear stress 5 years after implantation of a coronary bioresorbable scaffold [J]. Eur Heart J, 2018, 39(18): 1602–1609
- 8 Cornelissen A, Vogt FJ. The effects of stenting on coronary endothelium from a molecular biological view: time for improvement? [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(1): 39–46
- 9 高爽, 王臻楠, 顾耘. 血管内皮细胞功能障碍与动脉粥样硬化关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(20): 2966–2970
- 10 Oh S, Son M, Park CH, *et al.* Pyrogallol – phloroglucinol – 6, 6 – bieckolon attenuates vascular smooth muscle cell proliferation and phenotype switching in hyperlipidemia through modulation of chemokine receptor 5 [J]. Mar Drugs, 2020, 18(8): 393
- 11 Lu QB, Wan MY, Wang PY, *et al.* Chicoric acid prevents pdgf – bb – induced vsmc dedifferentiation, proliferation and migration by suppressing ros/nf-kappaB/mtor/p70s6k signaling cascade [J]. Redox Biol, 2018, 14: 656–668
- 12 Bochaton – Piallat ML, Bäck M. Novel concepts for the role of smooth muscle cells in vascular disease: towards a new smooth muscle cell classification [J]. Cardiovasc Res, 2018, 114(4): 477–480
- 13 Frisantiene A, Philippova M, Erne P, *et al.* Smooth muscle cell – driven vascular diseases and molecular mechanisms of vsmc plasticity [J]. Cell Signal, 2018, 52: 48–64
- 14 Lamb FS, Choi H, Miller MR, *et al.* Tnf- α and reactive oxygen signaling in vascular smooth muscle cells in hypertension and atherosclerosis [J]. Am J Hypertens, 2020, 33(10): 902–913
- 15 Huang P, Zhang X, Pan M, *et al.* Effect of activated protein kinase c beta type mediated phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 4 on proliferation and phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells after vascular injury induced by nano – sio₂ [J]. J Nanosci Nanotechnol, 2020, 20(12): 7385–7397
- 16 王炫, 张屏, 于汇民. 血管平滑肌细胞表型转化与心血管疾病 [J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(3): 4022–4027
- 17 程大艳, 吴美平. 血管平滑肌细胞表型对动脉硬化类疾病的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(13): 1474–1478
- 18 Zhao J, Nishimura Y, Kimura A, *et al.* Chemokines protect vascular smooth muscle cells from cell death induced by cyclic mechanical stretch [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 16128
- 19 Joviliano EE, Piccinato CE, Dellalibera – Joviliano R, *et al.* Inflammatory markers and restenosis in peripheral percutaneous angioplasty with intravascular stenting: current concepts [J]. Ann Vasc Surg, 2011, 25(6): 846–855
- 20 Kamann S, Haase T, Stolzenburg N, *et al.* Resveratrol – coated balloon catheters in porcine coronary and peripheral arteries [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 2285
- 21 Wang Z, Liu C, Fang H. Blood cell parameters and predicting coronary in – stent restenosis [J]. Angiology, 2019, 70(8): 711–718
- 22 Bochenek ML, Schäfer K. Role of endothelial cells in acute and chronic thrombosis [J]. Hämostaseologie, 2019, 39(2): 128–139
- 23 郑昊钊, 龙芳, 杨华, 等. 急性冠脉综合征的发病机制及治疗进展 [J]. 中国药房, 2014, 25(30): 2846–2848
- 24 Badran A, Nasser SA, Mesmar J, *et al.* Reactive oxygen species: modulators of phenotypic switch of vascular smooth muscle cells [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8764
- 25 Cheng D, Talib J, Stanley CP, *et al.* Inhibition of mpo (myeloperoxidase) attenuates endothelial dysfunction in mouse models of vascular inflammation and atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(7): 1448–1457
- 26 Xue CD, Chen Y, Ren JL, *et al.* Endogenous intermedin protects against intimal hyperplasia by inhibiting endoplasmic reticulum stress [J]. Peptides, 2019, 121: 170131
- 27 项以力, 虞希祥, 朱邦选, 等. 近距离放射治疗球囊治疗下肢动脉硬化闭塞症研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2020, 29(7): 739–742
- 28 Bukka M, Rednam PJ, Sinha M. Drug – eluting balloon: design, technology and clinical aspects [J]. Biomed Mater, 2018, 13(3): 032001
- 29 Zhu J, Liu H, Cui H, *et al.* Safety and efficacy of a novel abluminal groove – filled biodegradable polymer sirolimus – eluting stent [J]. J Mater Sci Mater Med, 2017, 28(3): 54
- 30 Goh D, Tan A, Farhatnia Y, *et al.* Nanotechnology – based gene – eluting stents [J]. Mol Pharm, 2013, 10(4): 1279–1298
- 31 陈韵岱, 王建安, 刘斌, 等. 药物涂层球囊临床应用中国专家共识 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2016, 24(2): 61–67
- 32 席亚东, 黄玉华, 杜若林, 等. 血管内支架植入后的内皮损伤及其修复策略 [J]. 生物医学工程学杂志, 2018, 35(2): 307–313

(收稿日期: 2022 – 03 – 29)

(修回日期: 2022 – 06 – 17)