下肢动脉粥样硬化闭塞症支架术后再狭窄机制及防治进展

Restenosis mechanism and preventive measures of atherosclerotic occlusion in lower limb after stenting

刘 高,刘会勇 (重庆市开县人民医院急救部,重庆 开县 400405)

[关键词] 动脉粥样硬化闭塞症;再狭窄;血管腔内治疗;支架;机制
[中图分类号] R543 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2013)04-0437-03

目前,血管腔内治疗技术已广泛应用于血管狭窄和闭塞性疾病的治疗,具有较高的成功率和较好的远期疗效[1],支架在动脉硬化闭塞症(ASO)介入治疗中的应用已成为研究者和使用者的共识[2]。支架成形术避免了血管急性回缩及晚期的收缩,但仍有一定再狭窄率[2],严重影响了治疗效果和患者的预后,如何有效治疗支架术后再狭窄成为近来备受关注的问题。由于再狭窄与支架术后再闭塞的临床过程密切相关[3],因此本文对其发生机制及防治进展综述如下。

1 血管重塑

有研究认为血管再狭窄的主要原因为血管损伤修复过程新生内膜的形成引起的[4]。但也有研究认为抗氧化剂能抑制新生内膜增厚[5],且在部分再狭窄病人病检中未见显著的新生内膜增厚,因此有研究人员对新生内膜的形成这个概念提出质疑[6]。最近 Gibbons 等[7]研究认为血管重塑理论在再狭窄过程中起着重要的作用。

1.1 血管重塑的概念

血管重塑是指生长因子、血管活性物质和血流动力学刺激等因素影响下,细胞增殖、死亡、迁移以及细胞外基质合成和降解所致的血管壁结构动态变化过程,属于血管在环境影响下的管腔变化的自我调整。血管管腔变化通过自我调整,当血管发生动脉硬化时,血管发生扩张重塑和收缩重塑,血管狭窄小于25%时,血管内超声可观察到扩张性重塑,血管狭窄率大于25%时,血管内超声观察内弹力板收缩,出现收缩性重塑[8]。扩张重塑和收缩重塑在再狭窄中起作用的程度不同,有研究认为收缩性重塑在再狭窄中起着尤为重要的作用[9],而扩张重塑可以预防管腔狭窄,但可能易导致血管损伤,出现更加严重的并发症如远处的血管栓塞[10]。

1.2 血管重塑学说的可能机制

目前认为血管重塑学说的可能机制有几下几种:①内皮功能不全,内皮细胞分泌血管活性物质或生长因子直接影响血管重塑的过程。因此内皮功能不全则导致内皮功能改变,内皮功能改变越大,血管成形术后再狭窄可能越严重,而抗氧化剂增强扩张重塑则可抗再狭窄[11]。②平滑肌细胞的增殖与凋亡,血管平滑肌细胞(VSMC)增殖与凋亡影响细胞壁结构,血管平滑肌细胞凋亡密度与动脉的扩张重塑呈正相关,血管平滑肌细胞的增殖与再狭窄及动脉重塑不相关[12],而血管平滑肌细胞的凋亡则可防治血管再狭窄。③细胞外基质的变化,细胞外基质(extracellular matrix,ECM)是血管壁的主要结构成分,参与血管重塑。尤其经皮腔内血管成形术(PTA)后期新内膜主要成分是胶原蛋白,因此细胞外基质胶原的变化,包括细胞外基质胶原的合成与降解失衡、胶原结构的异常,能够影响血管收缩重塑,从而导致血管再狭窄[13]。

2 腔内支架术后再狭窄的临床分期

根据腔内支架术后再狭窄的发生时间可将其分为急性再狭窄、亚急性再狭窄和慢性再狭窄。术后 7 d 内发生的称为急性再狭窄,3 个月之后出现的称为慢性再狭窄,7 d 至 3 个月之间出现的称为亚急性再狭窄。与亚急性及慢性再狭窄相比,急性再狭窄发生率较低、多合并栓塞和血栓、侧支循环建立不丰富、病情较急,若治疗不及时则预后不佳,应给予特别重视。慢性再狭窄病程较长、血管条件较前次治疗时差,应注意完善 CT 血管造影(CTA)、彩色超声和多普勒测压等检查,制定合理的治疗方案[14]。

3 腔内支架术后再狭窄的预防

药物治疗是指全身应用的药物,现在公认有效的控制支架术后再狭窄的方法为积极抗凝、抗血小板治疗以及针对危险因素的控制。

3.1 危险因素的控制

支架术后再狭窄的预测因子:支架的长度与血管管径越长,血管内膜损伤程度包括血管软斑块[15],患者自身基础疾病如糖尿病、高脂血症等[16]。降压、降脂、降糖、降同型半胱氨酸以及免疫性疾病的治疗是非常重要和基本的预防方法。预防性规律使用他汀类药物可降低支架植入术后的血栓形成反应[17]。通过有效控制危险因素可以提高腔内支架术后再狭窄的发生率。通常我们的血压控制目标为低于 140/90 mmHg(合并糖尿病时低于 130/80 mmHg,1 mmHg = 0.133 kPa);血脂控制目标为低密度脂蛋白低于 1 g/L,高密度脂蛋白高于 0.4 g/L(女性高于 0.5 g/L);血糖控制目标为糖化血红蛋白小于6.5%(合并糖尿病时小于 7%),这样可以减少包括支架后再狭窄在内的多种并发症。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201304038
[收稿日期] 2013-04-06 [修回日期] 2013-04-25

3.2 抗血小板治疗和抗凝治疗

阿司匹林可改善重建血管的远期通畅率,腔内支架术后再狭窄患者应用阿司匹林具有较好的效果,但 Smout 等[18]研究发现氯吡格雷较阿司匹林能更有效地抑制血小板聚集。另外,西洛他唑能抑制平滑肌细胞增殖及血小板聚集,与阿司匹林同时服用对腔内支架术后再狭窄的预防效果较好。盐酸沙格雷酯可改善下肢缺血患者的行走能力,有助于建立侧支循环。围手术期合理抗凝,有助于减少血栓形成,进而减少再狭窄的发生,但长期联合应用口服抗凝药华法林及抗血小板药物对血管成形术后主要并发症的预防效果不优于单独使用抗血小板药物,且出血风险增加[19],因此不常规推荐术后使用华法林来预防再狭窄。

3.3 覆膜支架的运用

自体血管移植支架可加速内皮化过程,预防血管内血栓形成,尤其对于血管壁损伤疾病效果更显著[20]。“人工内皮”支架内皮剥脱后内皮下结缔组织暴露易导致血小板聚集、血栓形成和新生内膜增生导致血管再狭窄,而“人工内皮”支架获得内皮细胞的移植和生长从而可预防血管在狭窄[21]。生物聚合性膜支架可以防止血管远端的栓塞,对内膜的增生有抑制作用[22],但由于聚合物本身的致炎性,可能导致血管严重炎症和纤维化,形成血栓导致再狭窄[23]。药物包膜支架利用局部持续释药抑制内皮细胞的增殖,从而达到预防再狭窄的作用。目前常见的药物涂层支架如采用雷帕霉素包被的 Cypher 支架和用紫杉醇包被 Nir 支架或 Expres 支架。放射性支架是将支架覆盖一层放射性核素,抑制血管内膜和平滑肌细胞增殖,从而防止血管再狭窄[24],但对于放射源、照射剂量的选择等仍需进一步研究。

4 腔内支架术后再狭窄的常见治疗方法

4.1 抗凝及溶栓治疗

抗凝治疗是急性再狭窄和慢性再狭窄的基础治疗,方法有低分子量肝素皮下注射和普通肝素静脉持续泵入。低分子量肝素皮下注射的剂量为 1 mg/kg,但是不容易进行监测。普通肝素治疗的优点是可进行有效监测、随时调整药物剂量、过量较易纠正、半衰期短可随时进行手术等。支架内血栓导致的再狭窄可采用溶栓治疗,包括全身溶栓和导管局部溶栓,常用药物有尿激酶和重组组织型纤溶酶原激活物(r-tpA)。常用方法是尿激酶局部导管溶栓术,即将溶栓导管直接插入血栓内,将尿激酶间断脉冲注入或持续泵入。若就诊时栓塞时间大于 3 d,可考虑使用 r-tpA,但要注意有引发出血的可能。Schwierz 等[25]认为小于 3 d 的血栓应采取溶栓治疗,Rutherford[26]则认为导管溶栓是治疗急性下肢缺血的重要方法之一,在此基础上可以进行其他手术治疗。

4.2 再次球囊成形术

再次球囊成形术是治疗腔内支架术后再狭窄最常用的方法,技术成功率高,操作简单且可重复实施,经济有效。初期研究报道运用球囊成形术治疗腔内支架术后再狭窄的临床复发率为 11% ~35%,部分研究显示该种方法治疗再狭窄复发率较高,需配合支架治疗[27]。急性再狭窄在抗凝和溶栓治疗后发现有血管弹性回缩问题或慢性再狭窄时导丝能够通过病变段的患者,均应在狭窄段进行球囊成形术。治疗腔内支架术后再狭窄常用切割式球囊血管成形术(PCBA)和普通球囊行再次腔内支架治疗血管成形术(CBA)。这两种方法在治疗平均长度接近 8 cm 的再狭窄病灶时,术后 6 个月通畅率均不理想,因此,对于长段腔内支架术后再狭窄病变需进行再次腔内支架治疗。

4.3 再次腔内支架治疗

若出现球囊扩张过程中切迹明显、扩张中球囊容易被挤压移位、扩张后弹性回缩力强、狭窄长度超过原有支架长度等情况,建议行再次腔内支架治疗。治疗时支架放置部位应跨过狭窄段,导丝通过时应轻柔,避免损伤内膜。Alfonso 等[28]研究证实了腔内支架术后再狭窄患者再次行腔内支架治疗的效果。

4.4 其他腔内技术

包括血管腔内放射治疗、腔内斑块旋切术、激光血管成形术、低温球囊、药物涂层球囊、膨体聚四氟乙烯(ePTFE)覆膜支架、生物可降解性支架等。由于腔内放射治疗易形成局部血栓;腔内斑块旋切术价格较高且操作复杂,早期并发症发生率高;激光血管成形术远期疗效不乐观等原因,目前这些方法在国内周围血管领域尚未广泛开展,可根据术者经验和条件酌情选择。

4.5 开放手术

急性栓塞或急性血栓形成时可以试行探查取栓术,但手术时应该通过造影明确支架位置且动作应轻柔;再次腔内治疗失败或效果不好、病变段过长时应行开放手术,移植材料可用人工血管或自体静脉。自体大隐静脉是比较理想的首选移植材料,文献报道其 5 年通畅率为 50% ~70%[29];若患者已无大隐静脉可用,可以考虑使用上肢静脉或人工血管。采用 ePTFE 作为移植材料,其术后通畅率相对较低,术后 1 年和 3 年的通畅率分别为 70% 和 57%,术后 1 年和 3 年的救肢率分别为 97% 和 70%[30]。因此,为提高再次修复的通畅率,应争取使用自体静脉,另外也可采用 ePTFE 和自体血管组成复合的血管移植物来进行手术治疗。

4.6 基因和干细胞治疗

近年来,腔内支架术后再狭窄的基因和干细胞治疗作为一个全新领域受到广泛关注[31]。该类方法目前多处于临床前实验阶段,可用于治疗腔内支架治疗和开放手术无效的末梢病变,应根据研究结果选择成熟的技术,酌情开展。从腔内支架术后再狭窄的机制和治疗方法的选择可以看出,不仅积极治疗、控制原发疾病和危险因素以及术后严格的抗血小板药物治疗对于预防和治疗腔内支架术后再狭窄至关重要,严格把握腔内治疗适应证和规范性操作也应引起高度重视,应杜绝只看影像学资料,忽视患者主诉、体征、踝肱指数等临床实际情况而盲目放置支架的现象。随着血管腔内介入耗材和技术的发展,腔内支架术后再狭窄的处理方法会更加完善。通过合理选择治疗方法,ASO 腔内支架术后再狭窄的治疗效果将会进一步提高。

[参考文献]

[1] Schürmann K, Mahnken A, Meyer J, et al. Long-term results 10 years after iliac arterial stent placement[J]. Radiology, 2002, 224(3): 731 – 738.

[2] Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, et al. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one year clinical follow up of BENESENT trial [J]. J Am Cardiol, 1996, 27(2): 255 – 261.

[3] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of instent restenosis: classification and implications for long-term outcome [J]. Circulation, 1999, 100(18): 1872 – 1878.

[4] Mach F. Toward new therapeutic strategies against neointimal formation in restenosis[J]. Atheroscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(7): 1699 – 1700.

[5] inoue K, Cynshi O, Kawabe Y, et al. Effect of BO-653 and probucol on c-MYC and PDGF-A messenger RNA of the iliacartery after balloon denudation in cholesterol-fed rabbits[J]. Athemsclerosis, 2002, 161(2): 353 – 363.

[6] Waller BF, Pinkeerton CA, Orr CM, et al. Morphological observations late greater than 30 days after clinically successful coronary balloon angioplasty[J]. Circulation, 1991, 83[2 Suppl]: 28 – 41.

[7] Gibbons GH. Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling [J]. N Eng J Med, 1994, 330(20): 1431 – 1438.

[8] Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al. Compensatory enlargement of human atheroselerotic coronary afleries[J]. N Eng J Med, 1987, 316 (22): 1371 – 1375.

[9] Lafont A, Durand E, Samuel JL, et al. Endothelial dysfunction and collagen accumulation: two independent factors for restenosis and constrictive remodeling after experimental angioplasty [J]. Circulation, 1999, 100 (10): 1109 – 1115.

[10] Suzumura H, Hosokawa H, Suzuki T, et al. Comparison Of dilatation mechanism and long-term vessel remodeling between directional coronary atherectomy and balloon angioplasty assessed by volumetric intravaseular ultrasound[J]. J lnvasive Cardiol, 2002, 14(6): 315 – 320.

[11] Pollman MJ. Hall JL, Gibbons GH. Determinants of vascular smoth muscle cell apoptosis after ballon angioplasty injury influence of redox state and cell phenotype[J]. Circ Res, 1999, 84(1): 113 – 121.

[12] Durand E, Mallat Z, Addad F, et al. Time courses of apoptosis and cell proliferation and their relationship to arterial remodeling and restenosis after angioplasty in athernsclerotic rabbit model[J]. J Am Coil Cardiol, 2002, 39(10): 1680 – 1685.

[13] Durand E, Addad F, Boulanger C, et al. Mechanical andfunctional predictive factors for restenosis and arterial remodeling after experimental an gioplasty[J]. Arch Mal Coeur Vaiss, 2001, 94(6): 605 – 611.

[14] 陈 忠,杨耀国. 下肢动脉硬化闭塞症腔内支架术后再狭窄治疗方法的选择[J]. 中华外科杂志, 2010, 48(4): 248 – 250.

[15] Sahara M, Kirigaya H, Oikawa Y, et al. Soft plaque detected on Intravascular ultrasound is the strongest predictor of instent restenosis an intravascular ultrasound study [J]. Eur Heart J, 2004, 25(22): 2026 – 2033.

[16] 郭 军,程祖享,杨新春,等. 冠脉支架内再狭窄的相关因素研究[J]. 新疆医科大学学报, 2004, 27(3): 234 – 236.

[17] 殷宇刚,王 滨. 瑞舒伐他汀对冠状动脉支架植入术后再狭窄及血脂和炎症因子的影响[J]. 第二军医大学学报, 2011, 32(2): 227 – 228.

[18] Smout JD, Mikhailidis DP, Shenton BK, et a1. Combination antiplatelet therapy in patients with peripheral vascular bypassgrafts[J]. Clin Appl Thromb Hemest, 2004, 10(1): 9 – 18.

[19] Anand S, Yusuf S, Xie C, et al. Oral anticoagulant and antiplatalet therapy and peripheral arterial disease[J]. N Engl J Med, 2007, 357 (3): 217 – 227.

[20] Stefanadis C, Toutouzas K, Tsiamis E, et a1. Implantation of stems covered by autologous arterial grafts in human coronary arteries: fl new technique[J]. J Invasive Cardiol, 2000, 12(1): 7 – 12.

[21] Scott NA, Candal FJ, Robinson KA, et al. Seeding of intracoronary stents with immortalizzed human microvascular endothelial ceils[J]. Am Heart J, 1995, 129(5): 860 – 866.

[22] Ba ldus S, Koster R, Reimers J, et al. Membrane-covered stents for aortoc oroart vein graft disease[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2000, 50 (1): 83 – 88.

[23] Tepe G, Duda SH, Hanke H, et al. Co vered stents for prevention of restenosis: experimental and clinical results with different stent designs [J]. Invest Radiol, 1996, 31(4): 223 – 229.

[24] Coen VL, Knook AH, Watdeh AJ, et al. Endovascular brachytherapy in coronart arteries: the rotterdam experience[J]. Cardiovasc Radiat Med, 2000, 2(1): 42 – 50.

[25] Schwierz T, Gschwendtner M, Havlieek W, et al. Indications for directed thmmbolysis or new bypass in treatment of occlusion of lower extremity arterial bypass reconstruction[J]. Ann Vase Surg, 2001, 15 (6): 644 – 652.

[26] Rutherford RB. Clinical staging of acute limb ischemia∞ the basis for choice of revascularization method: when and how to intervene[J]. Semin Vase Surg, 2009, 22(1): 5 – 9.

[27] Bauters c, Banos J, Van Belle E, et al. Six month angiographic outcome after successful repeat percutaneous intervention fbr in-stent restenosis [J]. Circulation, 1998, 97(4): 318 – 321.

[28] Alfonso F, Cequier A, Zueco J, et al. Stenting the stent: initial results and longterm clinical and angiographic outcome of coronary stenting for patients with in-stent restenosis[J]. Am J Cardi01, 2000, 85(3): 327 – 332.

[29] Owens CD, Ho KJ, Conte MS. Lower extremity vein graft failure: a translational approach[J]. Vase Med, 2008, 13(1): 63 – 74.

[30] Oderich GS, Panneton JM, Yagubyan M. et al. Comparison of precuffed and vein cuffed expanded polytetrafluoroethylene grafts for infragenicular arterial reeotmtractions: a case matched study[J]. Ann Vasc Surg, 2005, 19(1): 49 – 55.

[31] Sehainfeld RM. Potential emerging therapeutic strategies to prevent restenosis in the peripheral vasculature[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 56(3): 421 – 431.

(编辑:周小林)