

## · 文献综述 ·

# 炎症反应与外周动脉血管腔内治疗术后再狭窄

唐 锋 综述 刘昌伟 审校

(中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院血管外科, 北京 100730)

中图分类号: R654.3, R543.5

文献标识: A

文章编号: 1009-6604(2006)11-0835-03

随着血管腔内治疗越来越多地应用于动脉硬化闭塞性疾病, 球囊扩张以及支架植入术后再狭窄(restenosis, RS)也越来越受到关注。探讨其发病机制及防治 RS, 是介入领域研究争论的热点, 也是临床实施介入治疗须解决的主要问题之一。

近期研究发现, 炎症反应在外周动脉球囊扩张及支架植入术后再狭窄中起着重要作用。许多学者从发生 RS 部位的组织形态学观察及炎症细胞因子等微观层面的检测都找到了炎症反应参与 RS 的证据。本文就目前炎症反应在血管腔内治疗术后的发生、对 RS 形成的影响及防治措施方面进展做一综述。

## 1 炎症反应参与 RS 形成的证据

### 1.1 炎症反应参与 RS 形成的动物模型证据

从动物 RS 模型标本发现<sup>[1]</sup> ①血管腔内治疗术后血管壁炎症反应普遍可见, 炎症反应部位主要有组织细胞、淋巴细胞、中性粒细胞、肉芽肿组织等; ②支架内膜炎症反应程度与动脉受支架损伤程度正相关; ③新生内膜厚度与损伤程度正相关; ④新生内膜厚度与炎症反应程度正相关; ⑤损伤与炎症共同作用会更大程度导致内膜增厚, 且内膜增生越厚, 新生内膜面积越大, RS 率越高。通过动物模型, 一些学者观察到在血管腔内治疗术后早期有大量的单核细胞及粒细胞黏附于受损血管表面。数天后巨噬细胞侵入并聚集在支架周围, 形成巨细胞。另外, 用抗炎药物阻止早期单核细胞的招募或用白细胞介素 10(IL-10)钝化循环中的单核细胞可以减少新生内膜的增厚。因此, Schillinger 等<sup>[2]</sup>认为单核细胞在 RS 形成过程中起关键作用。这可能与激活的单核巨噬细胞影响各种细胞因子的产生有关, 如白细胞介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、单核细胞趋化因子 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)及各种生长因子<sup>[3-6]</sup>。另有学者在类似的动物模型中也观察到嗜中性粒细胞在 RS 形成过程中发挥重要作用<sup>[7,8]</sup>。

### 1.2 炎症反应参与 RS 形成在人类发现的证据

Farb 等<sup>[9]</sup>对人体尸解得到的 RS 标本进行形态学研究, 结果表明支架术后 RS 与血管损伤、炎症反应、内膜厚度显著相关, 支架损伤血管壁中层及异物(支架)造成血管壁的慢性炎症反应, 刺激内膜增生。Muller 等<sup>[10]</sup>也发现在植入的支架周围有大量单核巨噬细胞聚集, 这与之后的内膜增生程度密切相关。

### 1.3 炎症细胞因子的检测

目前, 大多数学者通过对各种炎症细胞因子的检测来观察炎症反应对 RS 的影响。

1.3.1 C 反应蛋白(c-reactive protein, CRP)及血清淀粉样蛋白(SAA) 许多学者<sup>[11-16]</sup>近年相继报道血管腔内治疗与 CRP 及 SAA 的关系, 他们观察到所有血管腔内治疗术后的病人急性期 CRP 及 SAA 都会升高, 表明所有病人施行血管腔内手术都会产生炎症反应。但 RS 者术前及术后 CRP 及 SAA 水平较非 RS 者高, 这可能是 RS 者具有更强烈的炎症反应体质。因此, CRP 及 SAA 可以作为血管腔内治疗术后 RS 的独立预测因子。

1.3.2 纤维蛋白原<sup>[15,17,18]</sup> 血管腔内治疗术后引起内皮剥脱、中层撕裂, 导致血管内皮功能不全, 形成了一个持久的血栓形成环境, 激活凝血机制, 同时炎症介质的产生也刺激纤维蛋白原的产生。纤维蛋白原及其降解产物附着在受损内膜表面, 引起血小板聚集, 形成血小板覆盖层, 促进循环中的白细胞黏附, 还能刺激血管平滑肌增殖、迁移。Schillinger 等<sup>[14]</sup>研究表明, 血管腔内治疗术前基础纤维蛋白原水平升高(>411 mg/dl), 提示有很强的炎症反应体质, 其术后血管炎症反应程度重, RS 发生几率加大。

1.3.3 白细胞介素 1(IL-1) IL-1 $\beta$  通过诱导循环中的白细胞表达细胞间黏附分子 1 及 CD<sub>44</sub> 促进其黏附于平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC), 同时也促进 SMC 合成 IL-6 和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF), 从而间接促进 SMC 的活化、增殖及细胞外基质的形成<sup>[19]</sup>。目前, 许多研究<sup>[4,20,21]</sup>认为 IL-1 及其受体拮抗剂的基因多态性与减少血管腔内术后 RS 的发生相关。

1.3.4 白细胞介素 6(IL-6) IL-6 诱导肝脏产生急性期快速反应蛋白如 CRP、SAA, 激活内皮细胞表达细胞间黏附分子 1(inter-cell adhesion molecule 1, ICAM-1), 招募循环中的炎症细胞聚集、黏附, 增强中性粒细胞释放氧自由基, 加重细胞损伤; 诱导肝脏产生血浆纤维蛋白原, 促进血栓形成<sup>[22,23]</sup>。目前发现 IL-6 的基因多态性是血浆 IL-6 水平差异的遗传决定因素。IL-6 基因启动子区域 -174 位点存在 G/C 单核苷酸多态性。-174CC 基因型携带者在血管腔内治疗术后血管局部 IL-6 浓度比 GG 基因型携带者高, 其 RS 的几率也更高<sup>[22]</sup>。

1.3.5 MCP-1 球囊扩张尤其是支架的安放造成 SMC 和血管内皮细胞损伤可能是最早期 MCP-1 产生的来源。MCP-1 趋化大量单核细胞聚集, 浸润于受损血管处, 形成

血管损伤的慢性炎症反应,聚集的单核/巨噬细胞又成为中晚期 MCP-1 的来源<sup>[5]</sup>。环氧合酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)代谢产物被认为能促进 MCP-1 基因及蛋白的表达。有学者<sup>[24, 25]</sup>把 COX-2 抑制剂运用于行血管介入手术的动物模型可以减少 MCP-1 的产生,进而减少单核巨噬细胞局部浸润引起的炎症反应和新生内膜形成。

## 2 炎症反应参与 RS 形成的作用机制

### 2.1 炎症反应参与 RS 形成的过程

1991 年 Forrester 等<sup>[26]</sup>通过来自血管损伤后再狭窄组织的观察认为,RS 过程是一种血管损伤后修复过程,可分为 3 个阶段:①炎症期;②细胞增殖期或肉芽肿期;③血管重构期(包括细胞外基质合成)。Welt 等<sup>[3]</sup>通过对大量 RS 组织学观察及生化检测,证实以上 3 个阶段,并进一步推测支架术后炎症反应的激发及对 RS 形成的作用机制:①血管腔内治疗手术启动炎症反应:球囊扩张或支架置入导致斑块破裂、内皮剥脱、中层撕裂,以上因素激活了循环中血小板和白细胞。②血小板被激活,沉积在损伤内膜处,并附着纤维蛋白原形成血小板覆盖层,同时激活的血小板表达黏附因子(如 P 选择素)和血小板膜糖蛋白(GPⅠb 及 GPⅡb/Ⅲa)与血循环中的白细胞表面的相应配体(巨噬细胞分化抗原 1 即 CD11b/CD18)黏附,介导循环中的白细胞在损伤血管部位滚动。③损伤的内皮细胞、SMC 和激活的炎症细胞分泌炎症趋化因子(如 MCP-1、IL-8)和炎症介质吸引滚动的白细胞穿越血小板层浸润到内膜下部位,白细胞表面整合素族黏附因子(如 CD11b/CD18)和内皮平滑肌细胞表面 ICAM 的黏附是完成本过程活动的标志。④聚集于损伤部位的血小板、巨噬细胞及组织细胞分泌大量生长因子炎症因子(如血小板源衍生生长因子、成纤维细胞生长因子等)刺激平滑肌细胞增殖和迁移组成新生内膜。⑤数周后新生内膜形成,其组分有聚集的巨噬细胞、增殖和迁移的 SMC 以及细胞外基质。这种以细胞外基质占很大部分而细胞成分很少的新生内膜将维持数月甚至更长的时间。增生的内膜导致管腔狭窄,甚至完全闭塞。

### 2.2 炎症反应在单纯球囊扩张和支架植入的比较

一些动物实验结果<sup>[3, 5]</sup>表明:炎症反应在单纯球囊扩张和安放支架术后引起的 RS 中作用机制有所不同。支架术后大量单核巨噬细胞聚集在新生内膜中,一些炎症趋化因子升高明显而且持续增高数周。单纯球囊扩张后缺乏大量巨噬细胞聚集的证据,中性粒细胞黏附、纤维蛋白及血小板聚集、炎症趋化因子的增高都比支架植入后轻且维持时间短。这些在安放支架后更为强烈且持久的炎症反应可以用来解释支架部位更严重的内膜增生<sup>[7, 27]</sup>。

### 2.3 炎症反应在不同部位动脉的反应不同

Schillinger 等<sup>[28]</sup>发现支架植入在肌性动脉(股腘动脉)较弹性动脉(髂动脉、颈动脉)有着更为广泛的血管炎症反应。股、腘动脉腔内治疗后再狭窄率更高、狭窄程度更严重,除局部血流动力学因素以外,炎症反应也发挥重要作用。局部血管壁的组成成分不同可能直接导致血管腔内手术后炎症反应强弱不同。股、腘动脉中膜内 SMC 的比例和密度更高,而 SMC 在炎症反应及新生内膜形成中起重要作用。

## 3 RS 防治现状及展望

人们在研究 RS 形成机制的同时,也在积极寻求各种可能的防治途径,包括全身药物治疗、局部防治及基因治疗等,并取得一定成效。

药物防治主要为全身应用。现在公认有效的方法为血管腔内治疗术后积极的抗凝、抗血小板治疗。目前,许多研究<sup>[29, 30]</sup>证实西洛他唑(cilostazol)能抑止 SMC 增殖及血小板聚集,与阿司匹林同时服用能明显降低 RS 率。普罗布考(probucol)作为一种强有力的抗氧化剂,目前临床试验发现能够抑止血管内膜和血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)增生,从而预防 RS 发生。另外,在临床试验中发现曲匹地尔(trapidil)、曲尼司特(tranilast)、阿昔单抗(abciximab)等有一定的预防 RS 作用<sup>[30]</sup>。

目前,许多局部防治冠状动脉介入术后再狭窄的方法也在试用于外周动脉治疗。药物涂层支架已广泛应用于冠状动脉,起到较好的降低 RS 的作用。在外周动脉,目前正处于临床试验阶段。其短期效果已得到初步肯定,但长期效果须进一步观察<sup>[31]</sup>。血管腔内放射治疗在临床已应用较广,一些临床试验证实其能降低 RS 发生率,但也存在一定的并发症(如易局部形成血栓)<sup>[32, 33]</sup>。另外,激光血管成形术、切割球囊、PTFE 包被支架、生物可降解性支架的应用也正处于探索阶段<sup>[34]</sup>。

近年来,血管腔内治疗后再狭窄的基因治疗成为一个新的领域受到大家的关注,主要方法如下<sup>[35]</sup>。①抑制 SMC 增殖和迁移:导入反义寡核苷酸、反义 cDNA 作用于细胞周期调控基因、癌基因和抑癌基因、生长因子以及血管活性物质;②促进内皮的修复:局部转入血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)可加速损伤部位内膜修复,以保持血管内皮的完整性;③抑制炎症因子的产生:将反义 MCP-1、IL 基因转入平滑肌细胞;④抑制血栓形成:局部转移 tPA 基因、COX-1 基因、重组肝素基因以及尿激酶基因。目前,这些研究主要处于动物实验阶段。在质粒介导下,由涂层球囊向血管内局部导入 VEGF 基因已在临床试验中取得一定成效<sup>[30]</sup>。

## 4 结论

综上所述,外周动脉血管腔内治疗后再狭窄的机制相当复杂,是多种因素参与形成的结果,而炎症反应在其中起到了主要作用。人们在研究机制时也在寻求各种可能的防治途径,包括危险因素的预防和控制、各种血管腔内技术和器械的完善、药物防治及基因治疗等。我们有理由相信,随着 RS 形成机制的进一步明确及各种防治技术的不断改进,可使 RS 的发生率不断降低。

## 参考文献

- Kornowski R, Hong MK, Tio FO, et al. In-stent restenosis: contributions of inflammatory responses and arterial injury to neointimal hyperplasia. J Am Coll Cardiol, 1998, 31: 224-230.
- Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Restenosis after femoropopliteal PTA and elective stent implantation: predictive value of monocyte counts. J Endovasc Ther, 2003, 10(3): 557-565.

- 3 Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002 22( 11 ) :1769 – 1776.
- 4 Rogers C, Edelman ER, Simon DI. A mAb to the beta 2-leukocyte integrin Mac-1 ( CD11b/CD18 ) reduces intimal thickening after angioplasty or stent implantation in rabbits. *Proc Natl Acad Sci USA* ,1998 ,95 :10134 – 10139.
- 5 Rogers C, Welt FGP, Karnovsky MJ, et al. Monocyte recruitment and neointimal hyperplasia in rabbits : coupled inhibitory effects of heparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ,1996 ,16 :1312 – 1318.
- 6 Feldman L, Aguirre L, Ziol M, et al. Interleukin-10 inhibits neointimal hyperplasia after angioplasty or stent implantation in hypercholesterolemic rabbits. *Circulation* 2000 ,101 :908 – 916.
- 7 Tanguay JF, Hammoud T, Geoffroy P, et al. Chronic platelet and neutrophil adhesion : a causal role for neointimal hyperplasia in in-stent restenosis. *J Endovasc Ther* 2003 ,10( 5 ) :968 – 977.
- 8 Welt FGP, Edelman ER, Simon DI, et al. Neutrophil, not macrophage, infiltration precedes neointimal thickening in balloon-injured arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ,2000 ,20 :2553 – 2558.
- 9 Farb A, Weber DK, Kolodgie FD, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans. *Circulation* ,2002 ,105 :2974 – 2980.
- 10 Muller KM, Schmitz F. Morphological findings after stent implantation in the carotid artery. *Pathologe* ,2004 ,25( 2 ) :108 – 115.
- 11 Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Vascular inflammation and percutaneous transluminal angioplasty of the femoropopliteal artery : Association with restenosis. *Radiology* ,2002 ,225 ( 1 ) : 21 – 26.
- 12 Schillinger M, Haumer M, Schlerka G, et al. Restenosis after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal segment : the role of inflammation. *J Endovasc Ther* 2001 ,8( 5 ) : 477 – 483.
- 13 Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Balloon angioplasty and stent implantation induce a vascular inflammatory reaction. *J Endovasc Ther* ,2002 ,9( 1 ) :59 – 66.
- 14 Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Endovascular revascularization below the knee : 6-month results and predictive value of C-reactive protein level. *Radiology* ,2003 ,227( 2 ) :419 – 425.
- 15 Andreotti F, Burzotta F, Maseri A. Fibrinogen as a marker of inflammation : a clinical view. *Blood Coagul Fibrinolysis* ,1999 ,10 ( Suppl 1 ) :S3 – S4.
- 16 Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Acute-phase response after stent implantation in the carotid artery : association with 6-month in-stent restenosis. *Radiology* 2003 ,227( 2 ) :516 – 521.
- 17 Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Fibrinogen predicts restenosis after endovascular treatment of the iliac arteries. *Thromb Haemost* 2002 ,87( 6 ) :959 – 965.
- 18 Tschopl M, Tsakiris DA, Marbet GA, et al. Role of hemostatic risk factors for restenosis in peripheral arterial occlusive disease after transluminal angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* ,1997 ,17 ( 11 ) :3208 – 3214.
- 19 Danenberg HD, Welt FG, Walker M, et al. Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide increases neointimal formation after balloon and stent injury in rabbits. *Circulation* ,2002 ,105( 24 ) : 2917 – 2922.
- 20 Marculescu R, Mlekusch W, Exner M, et al. Interleukin-1 cluster combined genotype and restenosis after balloon angioplasty. *Thromb Haemost* ,2003 ,90( 3 ) :491 – 500.
- 21 Kastrati A, Koch W, Berger PB, et al. Protective role against restenosis from an interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism in patients treated with coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000 ,36 :2168 – 2173.
- 22 Exner M, Schillinger M, Minar E, et al. Interleukin-6 promoter genotype and restenosis after femoropopliteal balloon angioplasty : initial observations. *Radiology* 2004 ,231( 3 ) :839 – 844.
- 23 Hojo Y, Ikeda U, Katsuki T, et al. Interleukin 6 expression in coronary circulation after coronary angioplasty as a risk factor of restenosis. *Heart* 2000 ,84 :83 – 87.
- 24 Gu L, Tseng S, Rollins B. Monocyte chemoattractant protein 1. *Chem Immunol* ,1999 ,72 :7 – 29.
- 25 Wang K, Tarakji K, Zhou Z, et al. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, decreases monocyte chemoattractant protein-1 expression and neointimal hyperplasia in the rabbit atherosclerotic balloon injury model. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005 ,45( 1 ) :61 – 67.
- 26 Forrester JS, Fishbein M, Helfant R, et al. A paradigm for restenosis based on cell biology : clues for the development of new preventive therapies. *J Am Coll Cardiol* ,1991 ,17 :758 – 769.
- 27 Pozzi Mucelli F, Fisicaro M, Calderan L, et al. Percutaneous revascularization of femoropopliteal artery disease : PTA and PTA plus stent. Results after six years ' follow-up. *Radiol Med ( Torino )* 2003 ,105( 4 ) :339 – 349.
- 28 Schillinger M, Exner M, Mlekusch W, et al. Inflammatory response to stent implantation : differences in femoropopliteal, iliac, and carotid arteries. *Radiology* 2002 ,224( 2 ) :529 – 535.
- 29 Iida O, Nanto S, Uematsu M, et al. Cilostazol reduces target lesion revascularization after percutaneous transluminal angioplasty in the femoropopliteal artery. *Circ J* ,2005 ,69( 10 ) :1256 – 1259.
- 30 Schainfeld RM. Potential emerging therapeutic strategies to prevent restenosis in the peripheral vasculature. *Catheter Cardiovasc Interv* , 2002 ,56( 3 ) :421 – 431.
- 31 Duda SH, Pusich G, Richter G, et al. Sirolimus-eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease : Six month results. *Circulation* ,2002 ,106 :1505 – 1509.
- 32 Schillinger M, Mlekusch W, Wolfram RM, et al. Endovascular brachytherapy : effect on acute inflammatory response after percutaneous femoropopliteal arterial interventions. *Radiology* , 2004 ,230( 2 ) :556 – 560.
- 33 Schillinger M, Minar E. Advances in vascular brachytherapy over the last 10 years : focus on femoropopliteal applications. *J Endovasc Ther* ,2004 ,11( Suppl 2 ) :S180 – S191.
- 34 Ruef J, Hofmann M, Haase J. Endovascular interventions in iliac and infrainguinal occlusive artery disease. *J Interv Cardiol* 2004 ,17 ( 6 ) :427 – 435.
- 35 Kopp CW, de Martin R. Gene therapy approaches for the prevention of restenosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2004 ,2( 2 ) :183 – 189.

( 收稿日期 2006 – 04 – 07 )

( 修回日期 2006 – 06 – 12 )