

冠状动脉搭桥术后静脉桥狭窄和新生易损斑块形成机制的研究进展

朱亚男^{1,2}, 张波¹

(1. 大连医科大学附属第一医院心内科, 辽宁省大连市 116011; 2. 烟台市莱阳中心医院心内科, 山东省莱阳市 265200)

[关键词] 冠状动脉搭桥术; 静脉桥; 易损斑块

[摘要] 冠状动脉搭桥术后发生桥血管病变是一种常见的现象, 血栓形成、内皮功能障碍、血管痉挛和氧化应激是导致病变的重要机制。相比于动脉桥, 静脉桥更易于发生病变, 这与静脉本身的解剖形态和功能特征有着很大的关系。急性血栓形成、血管内膜增生和易损斑块形成是静脉桥不同时期发生病变的重要机制。使用抗血小板和调脂药物等冠心病二级预防药物有助于提高桥血管的开通率。寻找桥血管病变的预测因子及相关基因通路有望从细胞及分子学水平为静脉桥疾病提供新的研究方向。本文拟对冠状动脉搭桥术后发生静脉桥狭窄和新生易损斑块病变形成机制的研究进展作一综述。

[中图分类号] R543.3+1

[文献标识码] A

Research progress on pathogenesis of vein bypass graft stenosis and new vulnerable plaque lesion after coronary artery bypass graft

ZHU Yanan^{1,2}, ZHANG Bo¹

(1. Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116011, China;
2. Department of Cardiology, Laiyang Central Hospital, Laiyang, Shandong 265200, China)

[KEY WORDS] coronary artery bypass graft; vein bypass graft; vulnerable plaque

[ABSTRACT] Graft lesions after coronary artery bypass graft are the common phenomenon. Thrombosis, endothelial dysfunction, vasospasm, and oxidative stress are important mechanisms leading to the lesions. Compared with arterial bypass graft, venous bypass graft is more susceptible to lesions, which is closely related to the anatomical morphology and functional characteristics of veins themselves. Acute thrombosis, intimal hyperplasia and vulnerable plaque formation are important mechanisms of vein graft lesions during different stages. Secondary prevention drugs such as antiplatelet and lipid-lowering drugs can improve the patency rate of bypass grafts. The search for predictors and related gene pathways of vein graft disease is expected to provide new research directions for vein graft disease at cellular and molecular levels. The review summarizes the research progress on pathogenesis of vein bypass graft stenosis and new vulnerable plaque lesions after coronary artery bypass graft.

冠状动脉搭桥术 (coronary artery bypass graft, CABG) 是治疗冠心病的一种有效方法, 但 CABG 术后桥血管尤其是静脉桥发生狭窄甚至闭塞却是一种很常见的现象。桥血管病变可再次引发心肌缺血、损伤甚至坏死, 导致主要不良心血管事件 (major adverse cardiac event, MACE), 严重影响了 CABG 的

疗效。据统计, CABG 术后 1 年静脉桥中应用最多的大隐静脉桥 (saphenous vein graft, SVG) 与动脉桥中应用最多的内乳动脉 (internal thoracic artery, ITA) 的开通率分别为 81% ~ 97.9%、93% ~ 96%; 术后 5 ~ 7 年为 75% ~ 86%、88% ~ 98%; 术后 10 年及以后则降至 50% ~ 60%、85% ~ 95%^[1-2]。因此,

[收稿日期] 2018-08-27

[修回日期] 2018-11-13

[基金项目] 辽宁省省直医院改革重点临床科室诊疗能力建设项目 (LNCCC-D18-2015); 大连市科技计划项目 (2015E12SF168)

[作者简介] 朱亚男, 硕士, 住院医师, 研究方向为冠心病防治的流行病学及生理学研究, E-mail 为 dalianzyn@163.com。通信作者张波, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为冠心病的介入诊断与治疗、冠心病和心力衰竭的临床和基础, E-mail 为 zhangbo2674@163.com。

探索桥血管尤其是静脉桥病变的原因,寻求预防、治疗桥血管病变的有效方法,是一个值得关注的课题。

桥血管病变的形成是多因素共同作用的过程,血栓形成、血管内皮功能障碍、血管痉挛和氧化应激是参与这个复杂过程的重要机制^[1]。另外,CABG 术者技术水平的差异、桥龄的长短、形成粥样硬化危险因素(例如年龄、性别、高血压、高血脂、糖尿病等)的存在,以及 CABG 术后冠心病二级预防药物的应用等因素,也影响着桥血管病变的发生与进展^[1-4],但目前亦有研究认为 CABG 术后桥血管

的转归与冠心病传统的危险因素无关^[5]。

1 静脉桥病变的机制

不同类型桥血管发生病变的机制不完全相同,其中病变率最高的静脉桥狭窄的机制如下:早期(CABG 术后 1 个月)主要为急性血栓形成;中期(CABG 术后 1 个月至 1 年)主要为血管内膜增生;晚期(CABG 术后 1 年以后)主要为易损斑块形成(图 1)^[1,5]。其中血管内膜增生在整个病理生理学机制中处于轴心位置^[6]。

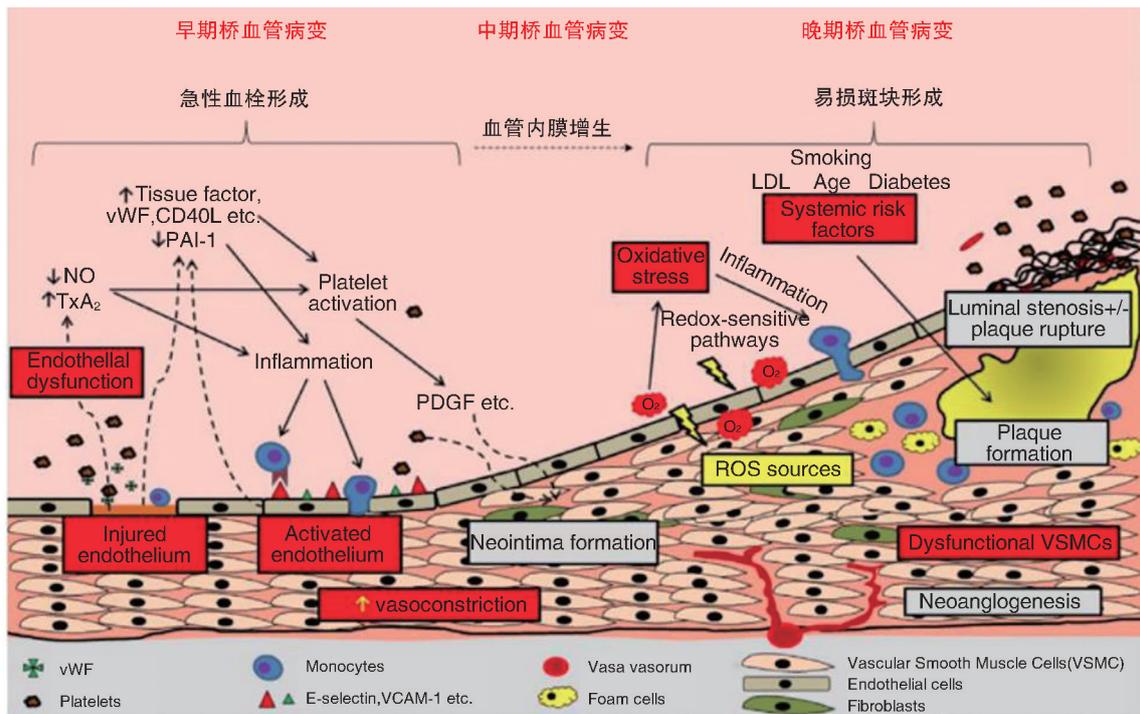


图 1. 各时期静脉桥病变的病理生理学机制
 Figure 1. Pathophysiology of vein graft failure at each stage

1.1 急性血栓形成的机制

与动脉不同,静脉内皮细胞表面缺少硫酸乙酰肝素蛋白多糖分子,因而介导的抗凝血酶Ⅲ的抗凝血性能较弱^[6],这为静脉提供了比动脉更易于形成血栓的环境。CABG 术中截取 SVG 后,游离的 SVG 失去滋养血管的供应,并出现不可避免的缺血过程,供血的不足将使游离的 SVG 处于极度缺氧状态^[1,6-7]。当静脉桥移植成功后供氧改善,会产生大量氧自由基,同时细胞外基质局部释放组织因子,将降低前列环素和一氧化氮(nitric oxide, NO)的生物利用度,促进血小板活化和纤维蛋白沉积^[1,7]。活化的血小板在 SVG 表面表达多种凝血酶原分子

(如 P-选择素),并通过旁分泌效应分泌有效的物质(如血小板衍生生长因子、血管性血友病因子和 CD40 配体),这些均将引起白细胞趋化和血管壁浸润,促进血栓形成和局部炎症^[3]。CABG 术中对 SVG 断端的切割和缝合会导致静脉内皮脱落及功能障碍,SVG 植入过程中还可能会因为术者的技术问题或对 SVG 的过度挤压而导致慢血流^[6-7]。术中由于桥血管受到的压力,短暂性局部缺血或系统性疾病(如糖尿病)的触发等因素,可能会激活内皮细胞^[8]。移植成功后,静脉特有的结构静脉瓣的存在又严重影响了血流动力学的稳定性,使血液易发生湍流,导致内皮损伤^[6]。内皮激活或直接的内皮损

伤,会导致凝血事件发生^[9],一系列促血栓形成分子(如血栓素 A₂、纤溶酶原激活物抑制剂 1)表达于血管腔表面,加之内皮依赖性血管舒张功能受损,将促进活化的内皮细胞与循环中的白细胞、血小板相互作用,使白细胞和血小板引发炎症和血栓级联反应,导致 SVG 血栓形成^[8]。

1.2 血管内膜增生的机制

SVG 增生的血管内膜由血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)、蛋白多糖和Ⅲ型胶原呈同心分布组成^[8]。VSMC 在壁内增殖并迁移到逐渐增生的内膜中,是血管内膜增生、重塑的主要过程^[10]。SVG 移植成功并开始血液循环后,静脉桥内流动的便不再是静脉血,而是约为原来 10 倍静脉压的动脉血。由于静脉壁中层和弹性层的细胞成分和纤维成分较少,动脉血对静脉壁的压力刺激将使静脉桥趋于扩张,使血管周向压力增加、剪切力减小,这将使静脉桥 VSMC 由生理状态时的收缩表型开始向增殖表型转变,胶原蛋白和蛋白聚糖沉积,新生内膜逐渐形成,覆盖至原有的血管内膜至中膜层^[6-7,10-11]。与此同时,这种血流动力学负荷也导致了细胞间黏附分子 1 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子 1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 和单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 水平升高^[11]。在上述过程中,静脉桥管壁局部受到的剪切力因其大小与新生内膜的生长呈负相关,因而被认为是主要的调节器^[10-11]。在 CABG 术后 1 至 2 周,内皮细胞便增殖并迁移到受损的新生内皮层;术后 4 至 12 周,新生内膜因胶原蛋白持续形成、蛋白水解增多和 VSMC 迁移而继续增厚;至术后 6 个月,管壁将逐渐僵硬^[7]。

1.3 易损斑块形成的机制

静脉桥(尤其是 SVG)比原位冠状动脉血管的粥样硬化进展速度要快,多在 3 年内出现退行性变。在持续动脉血的高压刺激下,增殖的 VSMC 释放细胞因子和其他促炎因子,加之单核细胞浸润新生内膜,变成巨噬细胞,最终形成泡沫细胞,这些均奠定了形成粥样硬化的基础^[1,7,11]。另外,SVG 本身内弹性膜相对缺乏,细胞间连接通透性高,易于发生循环白细胞浸润和脂蛋白沉积,也加速了粥样硬化的进程^[1]。SVG 内形成的粥样硬化斑块病理生理结构与原位冠状动脉不同,其病理特征是纤维帽小,坏死核心大,常伴有斑块内出血和纤维帽破裂,即为易损斑块^[11]。

2 桥血管病变的预测因子

桥血管病变是影响 CABG 预后的因素之一,如何尽早鉴别高危人群、做好预防工作、确定潜在疗法的新靶点,应引起临床医师的足够重视。目前,纤维蛋白原、血肌酐升高、血脂水平、糖尿病、桥龄等已被确定为桥血管病变的预测因素^[2-4,8,12]。其中纤维蛋白原、桥龄可能是桥血管病变独立的预测因子,纤维蛋白原可作为一种生物标志物用于临床,而高密度脂蛋白对桥血管病变则有微弱的保护作用^[4,12]。

3 桥血管病变的药物预防和治疗

CABG 术后合理用药可以防治 SVG 病变的发生发展。

3.1 抗血小板聚集药物

CABG 术后强化抗血小板治疗可抑制 SVG 内血栓形成^[12],已有荟萃分析表明 CABG 术后双联抗血小板治疗(阿司匹林联合 P2Y₁₂ 受体拮抗剂)可以提高静脉桥血管的通畅率,尤其是早期开通率,但对动脉桥的疗效尚不能明确^[12-13]。关于 CABG 术后抗血小板药物的应用时机,尽管有研究表明阿司匹林应在术后 6 h 内服用^[14],但 2017 年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)指南却指出术后开始应用双联抗血小板治疗的最佳时机及应用时长目前尚没有统一标准^[15]。

3.2 他汀类药物

他汀类药物的调脂作用及其多效性在预防 SVG 病变中发挥着重要作用。首先,升高的低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)通过促进内膜增生、加速动脉斑块的进展,加速了 SVG 疾病的进展^[1]。他汀类药物可以通过抑制胆固醇合成和新生内膜形成、减少 VSMC 增殖和粥样斑块的数量来防治静脉桥血管的再狭窄^[1,16]。他汀类药物每降低 1 mmol/L 的 LDLC 水平,便可降低 21% 的主要心血管事件风险^[1]。CABG 术后强化降低 LDLC 水平,还可减少 27% 的 MACE 事件发生率及 30% 的冠状动脉再次血运重建率^[12]。其次,独立于他汀类药物的调脂作用之外,术后强化他汀类药物治疗还可以改善 SVG 的内皮功能^[14]。内皮细胞产生的 NO 在改善桥血管的通畅率中起关键作用,他汀类药物通过提高 NO 合成酶基因的表达和激活可改善内皮细胞功能。他汀类药物还可通过甲羟戊酸途径减弱 VSMC 的增殖能力,阻止激

活内皮细胞 Rho/ROCK 途径,抑制静脉桥内皮细胞增生^[14]。根据美国心脏协会声明^[17]:在没有禁忌症的情况下,接受 CABG 的所有患者均应从术前开始接受他汀类药物,并在术后尽早开始继续应用。对于所有<75 岁的患者,应在术后给予高强度他汀类药物(阿托伐他汀每天 40~80 mg 或瑞舒伐他汀每天 20~40 mg)。对于不耐受高强度治疗的患者或药物相互作用风险较高的患者(例如年龄>75 岁的患者)可以应用中等强度他汀类药物。

3.3 β 受体阻滞剂

CABG 术后 1 年内积极的 β 受体阻滞剂治疗可有效限制 SVG 疾病^[8,17]。 β 受体阻滞剂可抑制血管内膜增生,提高内皮舒张因子的释放,改善冠状动脉微循环。 β 受体阻滞剂抑制内膜增生的可能机制在于其可降低影响桥血管血流的左心室壁张力,从而改善静脉桥血管重塑^[14]。另外,由于 β 受体阻滞剂具有降血压、降心率等作用,可同时控制 CABG 术后患者影响预后的多种危险因素。根据美国心脏协会声明^[17]:在没有禁忌症(即心动过缓、严重气道高反应性)的情况下,所有患者均应在围术期(最好从术前)开始接受 β 受体阻滞剂治疗以预防术后发生心房颤动。除非有禁忌症,否则有心肌梗死、左心室功能不全、高血压等病史的患者 CABG 术后均应进行 β 受体阻滞剂治疗。

3.4 血管紧张素转换酶抑制剂

血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)可抑制血管紧张素 II 的生成,阻止其与细胞膜的受体结合,进而抑制 VSMC 增生和基质蛋白的合成,减轻血管损伤后的增生反应^[16]。

3.5 其他药物

包括内皮素 1 受体拮抗剂,抗氧化治疗药物(如维生素 E)等^[14]。

4 桥血管病变的基因治疗

通过研究确定与桥血管闭塞相关的关键基因或通路,可以为桥血管病变的预防、治疗指明新的方向。目前基因治疗的目标基因主要涉及抑制炎症细胞及炎症因子、抑制血栓形成、抑制细胞分裂、抑制 VSMC 增殖、调节细胞凋亡等方面。几种新型的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可能与桥血管病变有关,包括 9p21.3 位点的 1 个 SNP 和几种变异的谷胱甘肽 S 转移酶 $\alpha 3$ (gluta-

thione-S-transferase $\alpha 3$, GST $\alpha 3$) 基因,以及 PALLD (Rs6854137) 和 Rs17346536 基因等^[12,18-19]。其中, GST $\alpha 3$ 的表达可能是防止桥血管病变的潜在保护机制^[12,20-21]。另外,与桥血管病变可能相关的基因通路有:成纤维细胞生长因子受体 1 (fibroblast growth factor receptor 1, FGFR1) 激活 Akt/mTOR 通路并调节 VSMC 的表型^[22];磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 3-激酶催化亚基 γ (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit gamma, PIK3CG) 基因可以通过 3 条关键途径参与桥血管疾病的发展过程,即肿瘤坏死因子信号传导途径, Toll 样受体信号传导途径和趋化因子信号传导途径^[22]。这些相关基因通路也为未来桥血管病变特别是静脉桥疾病的细胞及分子学机制提供了新的研究方向。

[参考文献]

- [1] Gaudino M, Antoniadis C, Benedetto U, et al. Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure [J]. *Circulation*, 2017, 136(18): 1749-1764.
- [2] Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. Radial artery as graft for coronary artery bypass surgery: advantages and disadvantages for its usage focused on structural and biological characteristics [J]. *J Cardiol*, 2014, 63(5): 321-328.
- [3] Joshi FR, Biasco L, Pedersen F, et al. Invasive angiography and revascularization in patients with stable angina following prior coronary artery bypass grafting: results from the east denmark heart registry [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(3): 341-349.
- [4] Eyüboğlu M, Koyuncu I. Duration after coronary artery bypass graft surgery and saphenous vein graft disease [J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(12): 1034-1037.
- [5] 李丽, 赵强, 盖鲁粤, 等. 冠状动脉旁路移植术后移植血管的转归及影响因素分析 [J]. *中国循环杂志*, 2017, 32(2): 128-131.
- [6] 李海明, 顾承雄. 静脉桥血管内膜增生机制的研究进展 [J]. *心肺血管病杂志*, 2017, 36(3): 237-239.
- [7] Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions [J]. *Ann Surg*, 2013, 257(5): 824-833.
- [8] Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(2): 79-98.
- [9] Storey RF. Exploring mechanisms of graft occlusion toward improved outcomes in coronary artery bypass graft surgery [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(9): 1078-1080.
- [10] Benjamin K, Anthony D, Leanne D, et al. Hemodynamic

- influence on smooth muscle cell kinetics and phenotype during early vein graft adaptation[J]. *Ann Biomed Eng*, 2017, 45(3): 644-655.
- [11] Yazdani SK, Farb A, Nakano M, et al. Pathology of drug-eluting versus bare-metal stents insaphenous vein bypass graft lesions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(6): 666-674.
- [12] Yanagawa B, Algarni KD, Singh SK, et al. Clinical, biochemical, and genetic predictors of coronary artery bypass graft failure[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2014, 148(2): 515-520.
- [13] Nocerino AG, Achenbach S, Taylor AJ. Meta-analysis of effect of single versus dual antiplatelet therapy on early patency of bypass conduits after coronary artery bypass grafting[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(10): 1576-1579.
- [14] 张楠, 刘寅. 冠状动脉旁路移植术后桥血管病变的危险因素及防治策略[J]. *临床荟萃*, 2016, 31(11): 1262-1267.
- [15] Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European society of cardiology (ESC) and of the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(3): 213-254.
- [16] 戴龙圣, 顾承雄, 于洋. 冠状动脉旁路移植术后静脉桥血管通畅率的研究进展[J]. *心肺血管病杂志*, 2014, 33(3): 453-455.
- [17] Kulik A, Ruel M, Jneid H, et al. Secondary prevention after coronary artery bypass graft surgery: a scientific statement from the American heart association[J]. *Circulation*, 2015, 131(10): 927-964.
- [18] Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction [J]. *Science*, 2007, 316(5830): 1491-1493.
- [19] Shah AA, Haynes C, Craig DM, et al. Genetic variants associated with vein graft stenosis after coronary artery bypass grafting [J]. *Heart Surg Forum*, 2015, 18(1): E1-E5.
- [20] Yang Y, Trent MB, He N, et al. Glutathione-S-transferase A4-4 modulates oxidative stress in endothelium: possible role in human atherosclerosis[J]. *Atherosclerosis*, 2004, 173(2): 211-221.
- [21] Yang Y, Yang Y, Xu Y, et al. Endothelial glutathione-S-transferase A4-4 protects against oxidative stress and modulates iNOS expression through NF-kappa B translocation [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2008, 230(2): 187-196.
- [22] Liu Q, Yin X, Li M, et al. Identification of potential crucial genes and pathways associated with vein graft restenosis based on gene expression analysis in experimental rabbits [J]. *Peer J*, 2018, 16(6): e4704.
- (此文编辑 曾学清)