

## 外套管支撑防止移植静脉再狭窄的研究进展

纪广玉\*, 邹榕江, 邹良建, 张宝仁

(第二军医大学长海医院胸心外科, 全军胸心外科研究所, 上海 200433)

[摘要] 冠脉旁路移植术后移植静脉再狭窄是导致手术失败的主要原因。在移植静脉外加外套管防止静脉过度扩张, 可减轻移植静脉内膜增生, 达到防止再狭窄的目的。本文对不同材料、不同口径外套管对移植静脉内膜增生的抑制作用及外套管防止移植静脉再狭窄的机制作一综述, 旨在进一步理解移植静脉狭窄的机制, 以实施更有效的防治方法。

[关键词] 外套管; 静脉; 移植; 再狭窄

[中图分类号] R 654.3 [文献标识码] A [文章编号] 0258-879X(2005)01-0093-03

### External stent prevents vein graft from restenosis: an update

Ji Guang-yu\*, Zou Rong-jiang, Zou Liang-jian, Zhang Bao-ren (Department of Cardiothoracic Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Institute of Cardiothoracic Surgery of PLA, Shanghai 200433, China)

[ABSTRACT] Vein graft restenosis is the main cause of cardiac artery bypass grafting failure. External stent on vein grafts can reduce neointima hypertrophy of vein graft and prevent vein graft from stenosis. The effects of various external stents are reviewed in this article to further understand the mechanisms of the vein graft restenosis.

[KEY WORDS] external stent; veins; transplantation; restenosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2005, 26(1): 93-95]

移植静脉再狭窄是冠脉旁路移植等静脉移植后失败的主要原因, 术后1年内再狭窄的发生率约15%~25%, 10年则高达40%<sup>[1]</sup>。为防止移植静脉再狭窄, 人们提出了多种针对性的防治方法, 如药物治疗、射线照射、基因治疗及静脉外支撑的外套管等。目前的研究表明, 减轻手术时对静脉的损伤和因内皮细胞破坏引起的炎症反应并不能从根本上防止移植静脉管壁中层和内膜的增厚; 降脂治疗和药物治疗也不能防止静脉移植远期的静脉闭塞。激光和放射线腔内照射的动物实验研究表明, 术后早期对抑制内膜增生有效, 但长期的结果未知; 基因治疗用于静脉移植方便可行, 此方法处于探索阶段, 可能是一种有前途的方法, 但要应用到临床还需要大量的实验来验证其安全性和效果<sup>[2]</sup>。而在移植静脉外加人工材料的外套管的方法方便, 可改善静脉移植后所受的应力, 术后早期可减轻内膜增厚、粥样硬化的发生。本文就其近年的研究进展作一综述。

### 1 不同外套管支撑防止移植静脉再狭窄

1.1 束缚性外套管 在移植静脉外包裹外支撑物(外套管), 使静脉口径与动脉口径相同或稍大于动脉口径, 可防止静脉在动脉压力环境下过度扩张。外套管为聚丙烯、聚乙烯、膨体聚四氟乙烯(PTFE)等致密的编织物或钢管等抗张力很强的材料, 孔隙小或无孔隙。使用外套管防止移植静脉再狭窄在动物和人体实验中均得到了较理想的结果, 通畅率与正常静脉接近<sup>[3,4]</sup>。外套管可减轻内膜增厚程度, 减小管壁的厚度和平滑肌细胞(SMC)数目<sup>[5~7]</sup>。但是有研究认为, 聚丙烯、PTFE或金属管因为其结构紧密, 无孔隙或孔隙小, 新生血管不易穿过, 可能影响外膜滋养血管形成, 加重管壁缺血。管壁缺血、缺氧可能是新生内膜形成的刺激因素<sup>[8]</sup>。

最近Krejca等<sup>[9]</sup>设计一种网状外套管, 既束缚静脉限制扩张, 又有很大的孔隙, 不影响外膜滋养血管的新生。

1.2 非束缚性外套管 鉴于致密材料外套管可能的局限性, 人们尝试使用口径较大的外套管, 这种管编织疏松, 孔隙大, 对静脉无束缚作用。结果表明, 加此外套管后静脉内膜和中层增厚明显减轻<sup>[10]</sup>, 静脉外周形成“新生外膜”。而且, 无论外套管的口径大小, 管腔截面积都会明显提高, 内膜中层增厚都会减轻<sup>[11]</sup>。外套管的这种减轻内膜增厚的作用将持续一段时间, 术后6个月, 仍能观察到外套管的明显效果<sup>[12]</sup>。另外, 大孔隙较小空隙的外套管能更明显地降低内膜、中层厚度<sup>[13]</sup>。在临床病例的静脉移植中, 在端-侧吻合静脉外加了大口径的聚丙烯外套管, 术后结果表明新生内膜和中层厚度也有减少<sup>[14]</sup>。在喂食高胆固醇的猪静脉移植模型, 使用非束缚性的高孔隙率的聚丙烯外套管保护静脉, 结果表明外套管可减轻内膜增厚、管壁的胆固醇沉积和泡沫细胞的形成<sup>[15]</sup>。在大鼠粥样硬化模型进行静脉移植, 术后4周在单纯移植组见静脉壁增厚50倍, 管壁可见泡沫细胞丰富的斑块并有钙化和坏死, 与人移植静脉粥样斑块十分相似; 外套管组的移植静脉管壁没有泡沫细胞和粥样硬化, 管壁厚度较无外套管组减少94%。外套管的效果与口径无关<sup>[16]</sup>。

1.3 可降解外套管 不可降解的人工材料做外套管, 长期存在于体内, 可能会发生慢性炎症反应、感染、静脉外膜纤维化等<sup>[17]</sup>。因此, 有人尝试用可降解合成材料作为暂时的保护支架, 防止静脉过度扩张<sup>[18~20]</sup>, 保持平滑肌层、弹力层等

[基金项目] 全军医药卫生科研“十五”规划课题(01Z063)。

[作者简介] 纪广玉(1972-), 男(汉族), 博士, 主治医师。

\* Corresponding author. E-mail: gyji72@yahoo.com

静脉壁结构的完整性。外套管的降解与移植静脉的动脉化同时进行,因此移植静脉可更好地调整管径和管壁厚度(良性重塑),适应动脉环境。术后可保护静脉内皮细胞<sup>[21,22]</sup>,减轻术后早期的静脉壁的炎性细胞浸润,抑制内膜和中层增厚<sup>[19,21]</sup>。但是,也有研究发现,可降解材料可能会激活巨噬细胞并浸润到管壁中层<sup>[22]</sup>。最近,使用可吸收的纤维蛋白胶涂在移植静脉外并进行体外脉动流实验,结果表明,此纤维蛋白胶可以起足够的支撑,限制静脉扩张,使实验组静脉壁中层的平滑肌破坏减轻,内皮脱落减少<sup>[23]</sup>。

1.4 外套管的临床应用 外套管作为静脉的支撑物在临床已使用十几年。Barra等<sup>[24]</sup>第1次在人的冠脉旁路移植手术中为4个患者使用外套管包裹移植的大隐静脉,术后2个月做冠脉造影提示移植静脉通畅。Deriu等<sup>[25]</sup>在30例患者的动脉重建手术中,使用PTFE人造血管加固移植静脉,死后尸检发现,静脉内膜增生很轻,PTFE血管与移植静脉已成一个整体。曲张或扩张的静脉一般认为不适合用作移植静脉,因为其结构不能耐受动脉环境,术后失败率很高<sup>[26]</sup>。但是,为避免使用人造血管,曲张的静脉外加聚丙烯编织布后再移植到动脉已应用于临床的股动脉和冠脉旁路移植手术,早期效果良好<sup>[1,26,27]</sup>,术后3年加外套管曲张静脉与正常静脉的通畅率接近<sup>[27]</sup>。

## 2 外套管防止移植静脉再脉狭窄的机制

外套管抑制内膜新生的病理生理机制还没有完全清楚。根据血管生理学特性和实验观察到的结果,外套管可能是从以下几个方面来防止移植静脉的内膜增生和狭窄。

2.1 调节移植静脉的血流动力学 对张应力、切应力等力学因素的研究<sup>[28]</sup>表明,静脉中层增厚与环周应力和环周变形有关,低切应力是导致静脉内膜增生的主要因素。静脉移植于动脉后,所承受的环周应力明显升高,管壁内表面的切应力低于动脉。从理论上讲,在移植静脉外加外套管可以减小血管壁环周应力和环周变形,同时通过减小管径提高血流速度和管壁内表面的切应力。在静脉外加束性外套管防止静脉过度扩张,减小管壁的环周应力和环周变形,保持静脉管径一致,减少移植静脉内湍流的发生,减轻内皮细胞的破坏和管壁血栓的形成<sup>[5,22]</sup>。减小静脉管腔可提高血流速度,提高管壁内表面的切应力<sup>[29]</sup>。同时,外套管可减轻移植静脉中层结构破坏,减少术后早期内皮细胞的脱落<sup>[30]</sup>,促进再内皮化<sup>[9,18,21,22]</sup>。

2.2 促进血管新生 在静脉外加外套管可认为是异物植入,会激活炎症反应,刺激血管新生。使用多孔的非束性的外套管促进外膜新生血管形成,减轻中层缺氧,抑制内膜增厚<sup>[10,26]</sup>。在动脉外加非束性的无孔硅胶外套管,以阻止外膜滋养血管供血,结果发现内膜增厚更明显,其机制可能是缺氧促进促分裂因子的产生<sup>[8,31,32]</sup>。非束性的外套管没有堵塞外膜的滋养血管,对外膜滋养血管影响很小,因此可减小移植静脉局部生长因子的产生。聚丙烯纤维编织物可伸入到纤维组织,刺激外膜炎症反应,有利于“外膜新生血管”形成<sup>[13]</sup>,与聚丙烯外套管相连的新生血管数量很多,大

多穿过外套管进入内膜或中层。可以认为,聚丙烯外套管刺激产生的高密度血管网能为血管壁提高更充足的氧,从而防止缺氧。相比之下,无外套管的移植静脉外膜的新生血管稀疏,很少有机化。

2.3 影响生长因子和细胞因子表达 外套管通过改变生长因子、细胞因子或酶的表达,抑制静脉平滑肌细胞的增殖、凋亡和迁移,细胞外基质的分泌和沉积,减轻内膜增生和粥样硬化的发生。在使用聚丙烯外套管支架保护移植静脉术后6个月发现,加外套管的移植静脉血小板衍生生长因子(PDGF)的表达明显下降<sup>[11,12]</sup>。在猪静脉移植模型中发现,聚丙烯外套管与免疫和炎症细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、T细胞和巨细胞)关系密切。这些细胞在外套管的大空隙里聚集<sup>[12,13]</sup>。比较不同的材料发现,大孔隙的、非束性的聚丙烯外套管比小孔隙、无孔隙的PTFE外套管能更有效地减轻新生内膜增厚,外套管组的PDGF表达和增殖细胞核抗原(PCNA)增殖率均明显低于对照组<sup>[13]</sup>。这进一步证明,有孔隙是外套管发挥作用所必不可少的。人们推测,既然这些细胞可释放一系列引起平滑肌细胞分裂的致分裂物质,那么外套管周围的淋巴细胞聚集,可使平滑肌不向管腔而向外周迁移,在加外套管的静脉壁中层,PDGF表达明显增高<sup>[13]</sup>。另外,多孔隙外套管可提高内膜一氧化氮合酶(NOS)表达,抑制SMCs增殖和迁移;外膜的前列环素2(PGI<sub>2</sub>)、NOS等表达也增加<sup>[33]</sup>。

粥样硬化与细胞间黏附分子1(VCAM-1)、血管细胞黏附分子1(ICAM-1)的表达变化有关<sup>[34]</sup>。非束性的高孔隙率的聚丙烯外套管可减轻内膜增厚、管壁的胆固醇沉积、泡沫细胞的形成,同时可降低VCAM-1的表达<sup>[15]</sup>。人大隐静脉体外用脉动流装置研究<sup>[35]</sup>也表明,外套管可抑制VCAM-1、ICAM-1表达,有可能减少移植静脉粥样硬化的发生。

## 3 展望

目前,有关外套管的研究主要还是在动物实验阶段,其对人静脉内膜增生的影响还不清楚。外套管对高胆固醇血症和糖尿病患者移植静脉的长期影响也不清楚。可降解生物材料可在静脉移植早期作暂时性的保护支架,在一定时间后降解,有很广阔的应用前景。但其对血管及周围组织有何影响,选择哪种可降解材料(合成的还是生物性的),材料的半降解时间等目前还不清楚,是将来研究的主要内容。同时,外膜新生血管对移植静脉的作用也应予以特别关注。

## [参考文献]

- [1] Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention[J]. *Circulation*, 1998, 97(9): 916-931.
- [2] Shuhaiber JH, Evans AN, Massad MG, et al. Mechanisms and future directions for prevention of vein graft failure in coronary bypass surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 22(3): 387-396.
- [3] Moritz A, Magometchnigg H, Ptakovsky H, et al. Mesh-constricted varicose and dilated veins used as arterial bypass grafts[J]. *Int J Artif Organs*, 1991, 14(7): 435-440.

- [4] Moritz A, Raderer F, Magometchnigg H, *et al.* The use of mesh-tube-constricted dilated or varicose veins as arterial bypass conduit[J]. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1992, 40(6): 356-360.
- [5] Meguro T, Nakashima H, Kawada S, *et al.* Effect of external stenting and systemic hypertension on intimal hyperplasia in rat vein grafts[J]. *Neurosurgery*, 2000, 46(4): 963-969.
- [6] Kohler TR, Kirkman TR, Clowes AW. The effect of rigid external support on vein graft adaptation to the arterial circulation[J]. *J Vasc Surg*, 1989, 9(2): 277-285.
- [7] Zurbrugg HR, Wied M, Angelini GD, *et al.* Reduction of intimal and medial thickening in sheathed vein grafts[J]. *Ann Thorac Surg*, 1999, 68(1): 79-83.
- [8] Barker SG, Talbert A, Cottam S, *et al.* Arterial intimal hyperplasia after occlusion of the adventitial vasa vasorum in the pig[J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13(1): 70-77.
- [9] Krejca M, Skarysz J, Szmaga P, *et al.* A new outside stent does it prevent vein graft intimal proliferation[J]? *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 22(6): 898-903.
- [10] Izzat MB, Mehta D, Bryan AJ, *et al.* The influence of external stent size on early medial and neointimal thickening in a pig model of saphenous vein bypass grafting[J]. *Circulation*, 1996, 94(7): 1741-1745.
- [11] Mehta D, George SJ, Jeremy JY, *et al.* External stenting reduces long-term medial and neointimal thickening and platelet derived growth factor expression in a pig model of arteriovenous bypass grafting[J]. *Nat Med*, 1998, 4(2): 235-239.
- [12] Angelini GD, Izzat MB, Bryan AJ, *et al.* External stenting reduces early medial and neointimal thickening in a pig model of arteriovenous bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996, 112(1): 79-84.
- [13] George SJ, Izzat MB, Gadsdon P, *et al.* Macro-porosity is necessary for the reduction of neointimal and medial thickening by external stenting of porcine saphenous vein bypass grafts[J]. *Atherosclerosis*, 2001, 155(2): 329-336.
- [14] Bulbulia RA, Smith FCT, Lamont PM. Effect of external stents on neointima formation in vein grafts implanted by end-to-side anastomosis[J]. *Br J Surg*, 2000, 87: 11-12.
- [15] Angelini GD, Loyd C, Bush R, *et al.* An external, oversized, porous polyester stent reduces vein graft neointima formation, cholesterol concentration, and vascular cell adhesion molecule 1 expression in cholesterol-fed pigs [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 124(5): 950-956.
- [16] Lardenoye JH, De Vries MR, Grimbergen JM, *et al.* Inhibition of accelerated arteriosclerosis in vein grafts by placement of external stent in apoE\* 3-Leiden transgenic mice[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(6): 1433-1438.
- [17] Bunt TJ. Vascular graft infections; an update[J]. *Cardiovasc Surg*, 2001, 9(3): 225-233.
- [18] Zweep HP, Satoh S, van der Lei B, *et al.* Autologous vein supported with a biodegradable prosthesis for arterial grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 55(2): 427-433.
- [19] Zweep HP, Satoh S, van der Lei B, *et al.* Degradation of a supporting prosthesis can optimize arterialization of autologous veins[J]. *Ann Thorac Surg*, 1993, 56(2): 1117-1122.
- [20] Hinrichs WL, Zweep HP, Satoh S, *et al.* Supporting, micro-porous, elastomeric, degradable prostheses to improve the arterialization of autologous vein grafts[J]. *Biomaterials*, 1994, 15(2): 83-91.
- [21] Bulbulia RA, Smith FCT, Lamont PM. Effect of external biodegradable stents on graft wall thickening in experimental vein grafts. (SRS Abstract-Patey Prize Session) [J]. *Br J Surg*, 2000, 87: 15.
- [22] Bambang LS, Moczar M, Lecerf L, *et al.* External biodegradable supporting conduit protects endothelium in vein graft in arterial interposition[J]. *Int J Artif Organs*, 1997, 20(7): 397-406.
- [23] Stooker W, Niessen HW, Wildevuur WR, *et al.* Perivenous application of fibrin glue reduces early injury to the human saphenous vein graft wall in an *ex vivo* model[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 21(2): 212-217.
- [24] Barra JA, Volant A, Leroy JP, *et al.* Constrictive perivenous mesh prosthesis for preservation of vein integrity. Experimental results and application for coronary bypass grafting[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1986, 92(3 Pt 1): 330-336.
- [25] Deriu GP, Ballotta E, Bonavina L, *et al.* Great saphenous vein protection in arterial reconstructive surgery[J]. *Eur J Vasc Surg*, 1989, 3(3): 253-260.
- [26] Moritz A, Grabenwoger F, Wolner E. Mesh tube-calibrated varicose veins for coronary artery bypass grafting[J]. *Ann Thorac Surg*, 1994, 57(1): 240-242.
- [27] Zurbrugg HR, Knollmann F, Musci M, *et al.* The biocompound method in coronary artery bypass operations: surgical technique and 3-year patency[J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 70(5): 1536-1540.
- [28] Dobrin PB. Mechanical factors associated with the development of intimal and medial thickening in vein grafts subjected to arterial pressure. A model of arteries exposed to hypertension[J]. *Hypertension*, 1995, 26(1): 38-43.
- [29] Batellier J, Wassef M, Merval R, *et al.* Protection from atherosclerosis in vein grafts by a rigid external support[J]. *Arterioscler Thromb*, 1993, 13(3): 379-384.
- [30] Stooker W, Niessen HW, Baidoshvili A. Perivenous support reduces early changes in human vein grafts: studies in whole blood perfused human vein segments[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001, 121(2): 290-297.
- [31] Barker SG, Tilling LC, Miller GC, *et al.* The adventitia and atherogenesis: removal initiates intimal proliferation in the rabbit which regresses on generation of a 'neoadventitia'[J]. *Atherosclerosis*, 1994, 105(2): 131-144.
- [32] Dilley RJ, McGeachie JK, Prendergast FJ. A review of the histologic changes in vein-to-artery grafts, with particular reference to intimal hyperplasia[J]. *Arch Surg*, 1998, 123(6): 691-696.
- [33] Jeremy JY, Dashwood MR, Mehta D, *et al.* Nitric oxide, prostacyclin and cyclic nucleotide formation in externally stented porcine vein grafts[J]. *Atherosclerosis*, 1998, 141(2): 297-305.
- [34] Liyama K, Hajra L, Liyama M, *et al.* Patterns of vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression in rabbit and mouse atherosclerotic lesions and at sites predisposed to lesion formation[J]. *Circ Res*, 1999, 85(2): 199-207.
- [35] Gollledge J, Turner RJ, Harley SL, *et al.* Circumferential deformation and shear stress induce differential responses in saphenous vein endothelium exposed to arterial flow[J]. *J Clin Invest*, 1997, 99(11): 2719-2726.

[收稿日期] 2004-05-09

[修回日期] 2004-12-02

[本文编辑] 曹 静