

支架内新生动脉粥样硬化斑块的研究进展

房 炎 于 波

【摘要】 冠状动脉支架内新生动脉粥样硬化斑块的破裂可能导致晚期支架内血栓形成,引起严重的临床后果。目前关于支架内新生动脉粥样硬化斑块发生发展的机制尚不清楚,临床上尚无有效的干预措施。

【关键词】 光学相干断层成像;动脉粥样硬化;支架;炎症

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.01.010

20 世纪 80 年代,经皮冠状动脉腔内成形术(PTCA)成为治疗冠心病的重要手段,然而再狭窄和血管平滑肌的过度增殖等并发症限制了其应用。20 世纪 90 年代,金属裸支架(bare metal stent, BMS)的出现大大减少了血管的弹性回缩和负性重构,之后出现的药物支架(drug-eluting stent, DES)极大地降低了并发症的发生率,冠心病的治疗跨入崭新的时代。

虽然药物支架的使用大大减少了再狭窄率,但是晚期支架内血栓(late stent thrombosis, LST)和极晚期支架内血栓(very late stent thrombosis, VLST)会导致急性冠脉事件。LST 可能是多种因素引起的,除了延迟的内皮愈合,病理学研究已证实支架内新生动脉粥样硬化斑块(in-stent neoatherosclerosis, ISNA)破裂也是一个重要的因素。

1 ISNA 破裂是支架内晚期血栓形成的主要原因之一

随着冠脉内影像学技术的进步,尤其是光学相干断层成像(optical coherence tomography, OCT)和血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)的应用,越来越多的 ISNA 被发现。有学者对曾行冠脉支架植入术的死者 299 例行尸检,包括 197 枚 BMS 和 209 枚 DES,发现 ISNA 破裂可能导致晚期支架内血栓的形成^[1], Ando 等^[2]报道了 1 例发生急性冠脉综合征的患者,经 OCT 等影像学检查后发现, BMS 植入 11 年后新出现了 ISNA,并且

ISNA 的破裂导致了支架内血栓形成。Yamaji 等^[3]对 102 例 BMS 支架内血栓的患者进行了血栓抽吸,并对抽吸物质进行了组织病理学检查,他们在支架植入 3 年以上的患者支架内血栓中发现较多的动脉粥样硬化斑块碎片,认为 ISNA 破裂可能导致晚期 BMS 支架内血栓的形成。ISNA 通常是支架植入晚期的严重并发症^[4],其破裂引起严重的临床后果。

2 ISNA 的定义和发现

ISNA 定义为支架附近新生内膜内有富含脂质的泡沫细胞聚集,伴或不伴坏死核形成^[1]。1/3 的支架内再狭窄患者发生急性心肌梗死或不稳定型心绞痛^[5, 6]。影像学检查发现,许多支架内新生动脉粥样硬化病变^[7-11]。一项虚拟组织学血管内超声(virtual histology intravascular ultrasound, VH-IVUS)分析显示,在 BMS 和 DES 支架内坏死核和钙化随着时间逐渐增加^[12]。OCT 研究发现, BMS 支架内新生内膜可能转化成富含脂质的动脉粥样硬化斑块。我们中心和 Takano 等在 BMS 植入晚期阶段(≥ 5 年)发现支架内类似于富含脂质斑块的影像学特征^[13, 14]。Kang 等^[15]报道了 DES 植入后晚期支架内斑块的影像学特点,不稳定型心绞痛患者有较多的支架内薄帽纤维粥样斑块(thin cap fibroatheromas, TCFA)和血栓。支架内富含脂质斑块破裂可能是支架内血栓的主要原因^[13-16]。

3 ISNA 的检测及发生率

3.1 小型影像学研究显示 ISNA 的发生率较高

DES 和 BMS 的 ISNA 发生时间和发生率不同,虽然都发生于植入晚期,但 DES 要早于 BMS, ISNA 发生率 DES 也高于 BMS。

研究显示, BMS 植入后,与早期的支架内再狭窄(< 1 年)比较,晚期支架内再狭窄(> 5 年且 1 年

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院心内科;心肌梗死缺血省部共建教育部重点实验室

通信作者:于 波, Email: yubodr@163.com

内无再狭窄)的支架内膜 OCT 图像有较高的异质性和内膜破裂^[17]。

Kang 等^[15]的研究显示,ISNA 在 50 例晚期 DES 支架内再狭窄的患者中常见,26 个 DES 内(52%)有 TCFA,29 个 DES (58%)有至少 1 处支架内内膜破裂,植入 DES 20 个月后可发生支架内 TCFA 的临界观察时间。Kang 等^[12]的一项 IVUS 结果显示,BMS 在(43.5 ± 33.8)个月可而 DES 在(11.1 ± 7.8)个月可发现支架内病变富含坏死核和钙化等新生动脉粥样硬化病变。

3.2 病理学研究显示 ISNA 的发生率较高

Virmani 等^[1]研究表明:(1) 支架内新生斑块发生率 DES(31%)高于 BMS(16%),并且平均发生时间 DES(420 d)小于 BMS(2180 d);(2) BMS 出现 TCFA 或斑块破裂较 DES 多(7.4%对 3.1%),DES 多发生于(1.5 ± 0.4)年而 BMS 发生于(6.1 ± 1.5)年;(3) 对于支架相关的死亡患者,BMS 和 DES 的 ISNA 发生率相似(18%对 20%),对于非支架相关的死亡患者,DES 的 ISNA 发生率要高于 BMS(42%对 20%, $P < 0.001$)。另外,Kyohei 等^[3]对血栓抽吸病理研究结果显示,在发生 BMS 支架内晚期血栓(>1 年)的患者中,动脉粥样硬化斑块的碎片如泡沫细胞、胆固醇结晶、薄纤维帽等的发现率约为 31%。

虽然临床研究显示 ISNA 的发生率较高,但是由于患者选择具有偏倚、非随机化和存在未知的混杂变量等影响因素,可能致使 ISNA 的发生率和致病率具有偏差,仍需要进一步的大规模临床观察和分析。

临床上 ISNA 最有效的检测方法是 OCT 及 IVUS 等影像学方法。采用 OCT 及 IVUS 的小型临床观察研究显示 ISNA 的发生率要高于病理研究的结果,这除了患者选择的偏倚性外,与影像学方法的局限也有关系^[18]。目前尚无 OCT、IVUS 判定 ISNA 的敏感性和特异性研究,缺乏有效的经病理证实的 OCT 以及 IVUS 的 ISNA 定义。因此,临床上尚不能更精确地提出 ISNA 的发生率。

4 ISNA 发生发展的因素和机制

脂质聚集和炎症反应是冠脉内原动脉粥样硬化形成的主要因素^[19],ISNA 的形成与冠脉内斑块的形成是否相同,目前尚不清楚。

ISNA 形成的病理生理机制研究尚缺乏。Virmani 等^[1]的多元回归分析示:低龄、支架植入时

间久、雷帕霉素药物洗脱支架(silolimus-eluting stent, SES)或紫杉醇药物洗脱支架(paclitaxel-eluting stent, PES)、支架下面的不稳定斑块是 ISNA 形成的独立决定因素。进一步分析,BMS 和 DES 发生 ISNA 的机制可能不尽相同。

BMS 可能主要是由于剪切力(近端明显)导致内皮通透性增强,使脂质和单核细胞易于进入内膜下,进而发生斑块形成。此外,BMS 裸露的支架金属小梁的引起的炎症反应也可能是促进支架内新生斑块形成的因素之一。低剪切力虽然促进 BMS 和 PES 内新生内膜的增加,但对于 SES 却效果不明显,这可能是雷帕霉素涂层抵消了低剪切力的作用^[20]。但 DES 植入后主要因聚合物涂层引起的长期的炎症反应,以及药物作用引起内皮愈合延迟和功能不全^[21],可能导致内皮细胞活性激活、单核细胞黏附,进而导致动脉粥样硬化。此外,动物实验发现兔子在没有高脂饮食的情况下,6~12 个月后支架内发现动脉粥样硬化病变,提示 ISNA 的形成与支架植入相关,是否与兔的饮食脂质水平相关尚有待进一步研究^[22]。

从理论上分析,与冠脉内原斑块形成不同,ISNA 是在支架植入基础上形成,除了脂质的影响,支架本身(如药物支架的聚合物等)引起的炎症可能加剧了 ISNA 的形成,但这还需要进一步的研究证实。

5 ISNA 可能的干预手段

降脂和抗炎治疗是目前临床治疗动脉粥样硬化病变的主要手段^[19]。尽管冠心病患者植入支架后规范服用降脂等药物,但在植入支架晚期仍有较大比例的 ISNA,并且多发生破裂,导致急性血栓形成,引起严重的临床事件。

支架植入后可引起血管的慢性炎症^[21],提示炎症在 ISNA 的发展中起着重要的作用,抗炎治疗有望成为预防 ISNA 形成的新选择,但目前尚缺乏动物研究和大规模的临床试验的支持。

总之,ISNA 破裂是支架内晚期血栓形成的主要原因之一。ISNA 形成和进展的具体机制并不明确,可能与炎症因素的持续刺激有关,抗炎治疗有望成为预防 ISNA 形成的新选择。

参 考 文 献

- [1] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and

- drug-eluting stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1314-1322.
- [2] Ando H, Ishii H, Yoshikawa D, et al. Disruption of atherosclerotic neointima as a cause of very late stent thrombosis after bare metal stent implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(3): 448-449.
- [3] Yamaji K, Inoue K, Nakahashi T, et al. Bare metal stent thrombosis and in-stent neoatherosclerosis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(1):47-54.
- [4] Park SJ, Kang SJ, Virmani R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(23): 2051-2057.
- [5] Fineschi M, Gori T, Pierli C, et al. Outcome of percutaneous hybrid coronary revascularization: bare metal stents jeopardize the benefit of sirolimus-eluting stents in the real world [J]. *Can J Cardiol*, 2005, 21(14): 1281-1285.
- [6] Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity [J]. *Am Heart J*, 2006, 151(6): 1260-1264.
- [7] Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries [J]. *Circulation*, 2002, 105(25): 2986-2991.
- [8] Appleby CE, Bui S, Dzavik V. A calcified neointima—"stent" within a stent [J]. *J Invasive Cardiol*, 2009, 21(3):141-143.
- [9] Habara M, Terashima M, Suzuki T. Detection of atherosclerotic progression with rupture of degenerated in-stent intima five years after bare-metal stent implantation using optical coherence tomography [J]. *J Invasive Cardiol*, 2009, 21(10):552-553.
- [10] Hasegawa K, Tamai H, Kyo E, et al. Histopathological findings of new in-stent lesions developed beyond five years [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68(4):554-558.
- [11] Higo T, Ueda Y, Oyabu J, et al. Atherosclerotic and thrombogenic neointima formed over sirolimus drug-eluting stent: an angioscopic study [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2009, 2(5):616-624.
- [12] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Tissue characterization of in-stent neointima using intravascular ultrasound radiofrequency data analysis [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(11):1561-1565.
- [13] Hou J, Qi H, Zhang M, et al. Development of lipid-rich plaque inside bare metal stent; possible mechanism of late stent thrombosis? An optical coherence tomography study [J]. *Heart*, 2010, 96(15):1187-1190.
- [14] Takano M, Yamamoto M, Inami S, et al. Appearance of lipid-laden intima and neovascularization after implantation of bare-metal stents extended late-phase observation by intracoronary optical coherence tomography [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 55(1):26-32.
- [15] Kang SJ, Mintz GS, Akasaka T, et al. Optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation [J]. *Circulation*, 2011, 123(25): 2954-2963.
- [16] Lee CW, Kang SJ, Park DW, et al. Intravascular ultrasound findings in patients with very late stent thrombosis after either drug-eluting or bare-metal stent implantation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(18):1936-1942.
- [17] Habara M, Terashima M, Nasu K, et al. Difference of tissue characteristics between early and very late restenosis lesions after bare-metal stent implantation: an optical coherence tomography study [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(3): 232-238.
- [18] Nakano M, Otsuka F, Virmani R. Letter by Nakano et Al regarding article, "optical coherence tomographic analysis of in-stent neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation"[J]. *Circulation*, 2011, 124(25): 954-955.
- [19] Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis [J]. *Nature*, 2011, 473(7347):317-325.
- [20] Papafaklis MI, Bourantas CV, Theodorakis PE, et al. The effect of shear stress on neointimal response following sirolimus- and paclitaxel-eluting stent implantation compared with bare-metal stents in humans [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2010, 3(11):1181-1189.
- [21] Raber L, Serruys PW. Late vascular response following drug-eluting stent implantation [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(10):1075-1078.
- [22] Farb A, Shroff S, John M, et al. Late arterial responses (6 and 12 months) after (32)P beta-emitting stent placement: sustained intimal suppression with incomplete healing [J]. *Circulation*, 2001, 103(14): 1912-1919.

(收稿:2012-05-28 修回:2012-06-20)

(本文编辑:丁媛媛)