

预防冠状动脉旁路移植术后桥静脉再狭窄的研究进展

王燎原 乐士冠 奚望 纪广玉

【摘要】 大隐静脉是冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass graft surgery, CABG)最常用的移植静脉,但在 CABG 术后 10 年中,超过 60%的桥静脉出现了再狭窄。欧洲心脏病学会、美国心脏病学会和美国心脏协会均推荐以双联抗血小板药物和他汀类药物预防和治疗桥静脉再狭窄。新药物、外科新技术、基因治疗技术以及静脉外支架等是目前预防桥静脉再狭窄的研究热点。该文介绍 CABG 术后桥静脉再狭窄的预防现状及研究进展。

【关键词】 冠状动脉旁路移植术;桥静脉;再狭窄;基因治疗;外支架

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.06.003

冠状动脉旁路移植术(CABG)是治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)的有效方法。大隐静脉是临床中最常用的移植静脉,但研究发现,在 CABG 术后 10 年中,超过 60%的桥静脉出现了再狭窄^[1]。桥静脉再狭窄是多因素综合作用的结果,分为早期、中期、晚期 3 个不同的病理阶段。早期改变主要源于桥静脉内皮损伤造成的炎症反应以及炎症反应所导致的新生内膜增生;中晚期改变则是由于细胞黏附分子的参与,最终导致损伤内膜的粥样硬化^[2]。糖尿病、高胆固醇血症、慢性肾病、年龄、性别等因素都会加速桥静脉再狭窄^[3]。同时,桥静脉保护、吻合口大小、手术损伤等外科因素也是造成桥静脉再狭窄的重要原因^[4]。再狭窄的桥静脉可能造成患者心肌缺血缺氧,甚至再次出现心绞痛及心肌梗死,严重影响患者预后。本文介绍 CABG 术后桥静脉再狭窄的预防现状及研究进展。

1 外科预防策略

外科医生在获取静脉时需尽可能地减少静脉损伤,选择合适的吻合部位和恰当的移植静脉长度以减少桥静脉再狭窄的发生。序贯吻合可以有效降低桥静脉血流阻力,减少吻合口近端狭窄的风险^[5]。以往外科医生普遍关注吻合操作,对静脉获取过程似乎不太重视。

1.1 No-touch 技术

在处理大隐静脉时,为缓解血管痉挛或检查血管通畅情况,通常会适当扩张静脉,但会造成血管内皮的损伤。1996 年,“no-touch”技术被首次提出,即不单独游离静脉,而是连同静脉周围组织(包括滋养血管和血管周围神经等)一起游离。2002 年一项随机对照试验中显示,该技术减少了桥静脉内皮增生,并使桥静脉近期和远期的通畅率显著提高^[6]。随后多项研究证实“no-touch”技术对桥静脉通畅率有益。PATENT SVG 研究显示,应用“no-touch”技术获取的桥静脉中,平滑肌细胞的增殖较传统技术明显减少,16 年的血管通畅率达到 83%,与使用内乳动脉作为桥静脉的通畅率(88%)相近^[7]。一项 2010 年开始的纳入 1 550 例患者的临床研究(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01047449>)目前仍在进行,主要分析应用“no-touch”技术行 CABG 后的患者术后 1 年的桥静脉通畅率和全因死亡率。

1.2 内镜技术

与传统手术相比,利用微创或内镜技术获取静脉可显著降低损伤导致的并发症,并且可有效减少手术创伤。ROOBY 试验比较了通过传统手术与内镜技术所获取静脉的 1 年通畅率,结果显示内镜技术优于传统手术方式^[8]。但也有研究发现,内镜技术可能导致更高的再狭窄发生率和远期死亡率^[9]。目前,获取静脉的手术方式并无所谓的“金标准”。

基金项目:军队“十二五”卫生课题(CWS11C045)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院胸心外科

通信作者:纪广玉,Email:jigy_dor@163.com

正在进行的 REGROUP 临床试验 (<https://clinicaltrials.gov/show/NCT01850082>)^[10] 试图评价获取静脉的最佳技术。

1.3 静脉保存液

过度的操作和干燥的环境会导致静脉痉挛及内皮损伤。较多研究探讨静脉保护液如何最大程度地保护静脉桥的内皮功能。目前认为仅予以生理盐水浸泡可能导致血管内皮急性损伤。有学者使用肝素化自体全血作为静脉保护液,但无证据表明其对保护移植静脉有益。也有学者用美兰标记静脉血流,在术前了解静脉功能。另一种新型染料亮蓝 (brilliant blue FCF) 甚至可以减少静脉损伤^[11]。

1.4 桥静脉吻合方式

目前常用的吻合方式为反向吻合,即将静脉远端吻合至动脉近端,血流不会被静脉瓣阻拦。但这种吻合方法也存在弊端,即较细的静脉端和较粗的动脉病变吻合有可能导致早期吻合口狭窄^[1]。

2 内科预防策略

2.1 常用药物

在静脉移植过程中,血管内皮细胞损伤不可避免。损伤的内皮细胞所导致的小血小板聚集及血栓形成是早期桥静脉再狭窄的主要原因,给予抗血小板药物治疗可预防桥静脉血栓事件的发生。

20 世纪 70 年代多项随机试验比较了抗血小板药物和抗凝药物在改善桥静脉再狭窄中的作用^[12]。部分研究发现术后 3 d 开始应用抗血小板或抗凝药物的患者,桥静脉通畅率并没有改善,这可能与用药时间有关。另一些随机对照试验显示,围手术期单独应用阿司匹林或应用双联抗血小板药物治疗可预防桥静脉阻塞^[13]。

2.1.1 抗血小板药物 欧洲心脏病学会在最新的指南里推荐所有冠心病患者每日口服阿司匹林 75~100 mg。美国心脏病学会和美国心脏协会推荐患者于 CABG 围术期每日口服阿司匹林 100~325 mg 预防桥静脉再狭窄。目前,阿司匹林预防桥静脉再狭窄的最佳剂量并未统一。

除阿司匹林外,氯吡格雷、噻氯吡啶等 P2Y₁₂ 受体抑制剂预防桥静脉再狭窄的作用仍需进一步评估。尽管有研究报道噻氯吡啶对桥静脉通畅率有益,但目前更倾向于将氯吡格雷作为术后的首选药物,因为其不良反应较小^[14]。欧洲心脏病学会推荐阿司匹林耐药的 CABG 术后患者服用氯吡格雷。

多项研究报道阿司匹林与氯吡格雷联合应用可有效减少桥静脉再狭窄,对于因急性冠脉综合征行急诊 CABG 的患者,指南推荐术后应用双联抗血小板药物治疗^[15]。

2.1.2 口服抗凝药物 如果患者存在血栓高危因素,CABG 术后可给予抗凝药物。欧洲心脏病学会推荐术后连续服用抗凝药物至少 3 个月,然后进行相关风险评估^[16]。口服维生素 K 拮抗剂、Xa 因子抑制剂或者直接应用凝血酶抑制剂可预防血管内血栓形成。目前,对于 CABG 术后是否应联合应用抗凝及抗血小板药物仍无统一意见,需进一步验证其疗效及安全性。

2.1.3 调脂药物 美国心脏病学会和美国心脏协会推荐行 CABG 的患者需接受足量的他汀类药物治疗,使低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) < 2.57 mmol/L 或 LDL-C 水平下降至少 30%^[15]。欧洲心脏病学会推荐 CABG 术后所有患者服用他汀类药物,且血清 LDL-C 目标为 < 1.8 mmol/L^[16]。围术期应用他汀类药物可降低 CABG 术后死亡率。一项回顾性研究发现,CABG 术后给予患者口服他汀类药物可以有效降低 1 年死亡率,且服用他汀类药物是独立的影响因素^[17]。

2.2 新兴的预防策略

2.2.1 替格瑞洛 替格瑞洛是 P2Y₁₂ 受体抑制剂。研究发现,患者在 CABG 术后应用替格瑞洛的出血风险较氯吡格雷更低^[18]。在 PLATO 临床试验中,对于急性冠脉综合征患者,替格瑞洛联合阿司匹林较氯吡格雷联合阿司匹林疗效更佳^[19]。德国的一项前瞻性临床试验 TiCAB (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01755520>) 正在研究 CABG 术后应用替格瑞洛联合阿司匹林的优劣。

2.2.2 血小板受体抑制剂 血小板在冠心病、桥静脉再狭窄等发病过程中起重要作用,而应用双联抗血小板药物后,桥静脉再狭窄仍会发生,提示再狭窄过程中可能存在其他诱发血栓形成的因素。凝血酶作为一种血小板激动剂,通过蛋白酶活化受体 (PAR) 发挥作用,可能成为预防血栓事件的潜在靶点。

多项 II 期和 III 期临床试验证实了 PAR-1 抑制剂 Vorapaxar 和 Atopaxar 的有效性和安全性。2009 年公布的关于 Vorapaxar 的 II 期临床试验结果显示,Varopaxar 在接受经皮球囊扩张治疗的冠心病患者中耐受良好,且出血风险无明显升高^[20]。

在另一项临床随机对照双盲试验中^[21], Vorapaxar 可显著降低既往发生心肌梗死患者再次心肌梗死、心源性死亡及卒中的发病率,在接受 CABG 的非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中亦有类似结论。TRACER 研究表明, Vorapaxar 可预防 CABG 相关性出血,但 Vorapaxar 能否提高桥静脉通畅率目前尚无相关研究^[22]。

一项 II 期临床试验(LANCELOT-ACS 研究)表明, Atopaxar 在不增加出血风险的前提下,减轻了急性冠脉综合征患者心肌早期缺血缺氧的情况^[23]。该药能否通过抑制凝血酶来预防桥静脉再狭窄仍需进一步研究。

2.2.3 平滑肌细胞增殖、迁移抑制剂 平滑肌细胞增殖、迁移进入血管内膜是静脉动脉化的必然,受血管内皮生长因子(VEGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、转化生长因子- β (TGF- β)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)等多种细胞因子的调控,但过多的平滑肌细胞激活会导致内膜增生。抑制平滑肌细胞增殖和迁移是预防桥静脉再狭窄的主要方法之一。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 1B(CDKN1B)在维持平滑肌细胞静默状态中发挥重要作用,在动物模型中,该基因缺失可使内皮增生减少。患者 CDKN1B 基因型的不同与桥静脉再狭窄的发生发展密切相关^[24],可能成为预防桥静脉再狭窄的治疗靶点。

在动物实验中,雷帕霉素可减少移植静脉的内膜增生^[25]。虽然目前没有相关药物的临床试验,但已证实再狭窄的桥静脉内使用含紫杉醇和雷帕霉素涂层的支架是有益的。

2.2.4 转录因子 E2F 诱骗寡核苷酸 Edifoligide 是可结合并抑制 E2F 转录因子的寡核苷酸诱饵,其可能通过该途径预防内膜增生及桥静脉再狭窄。尽管 I 期和 II 期临床试验结果提示其有效,但 PREVENT III 期及 IV 期临床试验显示, Edifoligide 在术后 12~18 个月时并不能有效预防桥静脉再狭窄事件的发生^[26]。虽然临床试验结果为阴性,但这是首次在术中应用基因治疗技术预防桥静脉再狭窄。目前,对该药物的进一步研究仍在进行。

3 基因治疗

内膜增生是引起晚期桥静脉再狭窄的最主要原因。引起内膜增生的主要机制是在血管移植过程中,内皮损伤引起内皮细胞的活化及血管平滑肌细胞的去分化。研究表明,取出的大隐静脉可在移

植前通过基因技术沉默内膜增生相关基因,从而减轻内膜增生反应。TGF- β 1 与血管损伤引起的内膜增生相关,在大鼠模型中,沉默 TGF- β 1 可以降低移植静脉中基质金属蛋白酶-1 的表达并增加金属蛋白酶组织抑制剂-1 的表达,从而降低移植静脉的内膜增生。离体的血管可通过病毒载体局部转染进行基因重组,以减少全身性的接触^[27]。动物实验研究发现,应用转基因技术将特定基因转染至桥静脉可限制平滑肌细胞增殖,抑制炎症反应,从而预防内膜增生,提高内皮功能^[28]。尽管这些实验的成功率不高,但基因治疗仍有望成为预防桥静脉再狭窄的新技术。

4 静脉外支架

在动物模型中,使用静脉外支架可显著减少内皮增生。理论上,静脉外支架可通过类似血管外保护层的作用降低血管壁的张力,减少内皮细胞扩张^[29]。但临床试验显示,静脉外支架使 CABG 术后 9 个月的桥静脉通畅率下降,原因可能是外支架的材料和管径限制了静脉的扩张。纤维蛋白胶通常用来固定外支架和移植血管外膜,但可能会引起慢性炎症反应,最终导致桥静脉再狭窄。静脉外支架的材料、大小、固定位置是其能否发挥保护作用的因素。材料工程的快速发展,尤其是网状外支架的发明,使应用外支架的 CABG 术后 1 年的桥静脉内膜增生明显减少^[30]。目前,全球第一个外支架临床试验(<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02072239>)正在进行。

5 总结

因桥静脉存在特殊的病理生理学改变,其在 CABG 术后极易出现再狭窄。目前,抑制炎症反应、调节血脂、稳定斑块等治疗可在一定程度上预防桥静脉再狭窄。欧洲心脏病学会、美国心脏病学会和美国心脏协会均推荐术后长期服用他汀类药物和抗血小板药物以预防桥静脉再狭窄的发生^[15-16]。手术技术的改进,如使用“no-touch”技术、改进静脉保护液等均能有效保护移植静脉,减少损伤。在桥静脉再狭窄的治疗上,预防内皮细胞损伤、刺激内皮细胞生长、抑制平滑肌细胞增殖和迁移等都需要更为深入的研究。

参 考 文 献

- [1] De Vries MR, Simons KH, Jukema J, et al. Vein graft failure; from pathophysiology to clinical outcomes[J]. Nat Rev Cardiol, 2016, 13(8):451-470.
- [2] Kim FY, Marhefka G, Ruggiero NJ, et al. Saphenous vein

- graft disease: review of pathophysiology, prevention, and treatment[J]. *Cardiol Rev*, 2013, 21(2):101-109.
- [3] 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.
- [4] Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery insights from PREVENT IV [J]. *Circulation*, 2014, 130(17): 1445-1451.
- [5] Li J, Liu Y, Zheng J, et al. The patency of sequential and individual vein coronary bypass grafts: a systematic review [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 92(4):1292-1298.
- [6] Souza DS, Johansson B, Bojö L, et al. Harvesting the saphenous vein with surrounding tissue for CABG provides long-term graft patency comparable to the left internal thoracic artery: results of a randomized longitudinal trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 132(2):373-378.
- [7] Samano N, Geijer H, Liden M, et al. The no-touch saphenous vein for coronary artery bypass grafting maintains a patency, after 16 years, comparable to the left internal thoracic artery: a randomized trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2015, 150(4):880-888.
- [8] Zenati MA, Shroyer AL, Collins JF, et al. Impact of endoscopic versus open saphenous vein harvest technique on late coronary artery bypass grafting patient outcomes in the ROOBY (Randomized On/Off Bypass) Trial[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2011, 141(2):338-344.
- [9] Van Diepen S, Brennan JM, Hafley GE, et al. Endoscopic harvesting device type and outcomes in patients undergoing coronary artery bypass surgery[J]. *Ann Surg*, 2014, 260(2):402-408.
- [10] Zenati MA, Gaziano JM, Collins JF, et al. Choice of vein-harvest technique for coronary artery bypass grafting: rationale and design of the REGROUP trial[J]. *Clin Cardiol*, 2014, 37(6):325-330.
- [11] Hocking KM, Luo WF, Li FD, et al. Brilliant blue FCF is a nontoxic dye for saphenous vein graft marking that abrogates response to injury[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 64(1):210-218.
- [12] Sharma GV, Khuri SF, Josa M, et al. The effect of antiplatelet therapy on saphenous vein coronary artery bypass graft patency[J]. *Circulation*, 1983, 68(3 Pt 2):218-221.
- [13] Goldman S, Copeland J, Moritz T, et al. Saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass surgery and effects of antiplatelet therapy. Results of a veterans administration cooperative study[J]. *Circulation*, 1989, 80(5):1190-1197.
- [14] Quinn MJ, Fitzgerald DJ. Ticlopidine and clopidogrel[J]. *Circulation*, 1999, 100(15):1667-1672.
- [15] Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines [J]. *Circulation*, 2011, 124(23):e652-e735.
- [16] Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(37): 2541-2619.
- [17] Philip F, Blackstone E, Kapadia SR. Impact of statins and beta-blocker therapy on mortality after coronary artery bypass graft surgery[J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2015, 5(1):8-16.
- [18] Hansson EC, Jidéus L, Åberg B, et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(2):189-197.
- [19] Amico F, Amico A, Mazzoni J, et al. The evolution of dual antiplatelet therapy in the setting of acute coronary syndrome: ticagrelor versus clopidogrel[J]. *Postgrad Med*, 2016, 128(2):159-163.
- [20] Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study[J]. *Lancet*, 2009, 373(9667):919-928.
- [21] Bohula EA, Aylward PE, Bonaca MP, et al. Efficacy and safety of vorapaxar with and without a thienopyridine for secondary prevention in patients with previous myocardial infarction and no history of stroke or transient ischemic attack results from TRA 2°P-TIMI 50[J]. *Circulation*, 2015, 132(20):1871-1879.
- [22] Whellan DJ, Tricoci P, Chen E, et al. Vorapaxar in acute coronary syndrome patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: subgroup analysis from the TRACER trial (Thrombin Receptor Antagonist for Clinical Event Reduction in Acute Coronary Syndrome) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(11):1048-1057.
- [23] O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and tolerability of atopaxar in the treatment of patients with acute coronary syndromes: the lessons from antagonizing the cellular effects of thrombin-acute coronary syndromes trial [J]. *Circulation*, 2011, 123(17):1843-1853.
- [24] Conte MS, Owens CD, Belkin M, et al. A single nucleotide polymorphism in the p27 (Kip1) gene is associated with primary patency of lower extremity vein bypass grafts[J]. *J Vasc Surg*, 2013, 57(5):1179-1185.
- [25] Chen HL, Liu K, Meng XY, et al. Local application of rapamycin inhibits vein graft restenosis in rabbits [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43(5):2017-2021.

- [26] Harskamp RE, Alexander JH, Schulte PJ, et al. Vein graft preservation solutions, patency, and outcomes after coronary artery bypass graft surgery follow-up from PREVENT IV randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2014, 149(8):798-805.
- [27] Wang XW, Zhao XJ, Xiang XY. Gene therapy for vein graft failure[J]. *J Card Surg*, 2013, 28(2):144-147.
- [28] Pradhan-Nabzdyk L, Huang CY, Logerfo FW. Current siRNA targets in the prevention and treatment of intimal hyperplasia[J]. *Discov Med*, 2014, 18(98):125-132.
- [29] Taggart DP, Ben Gal Y, Lees B, et al. A randomized trial of external stenting for saphenous vein grafts in coronary artery bypass grafting [J]. *Ann Thorac Surg*, 2015, 99(6):2039-2045.
- [30] Ferrari E, von Segesser L, Berdajs D. Improving coronary artery bypass graft durability: use of the external saphenous vein graft support [J]. *Multimed Man Cardiothorac Surg*, 2015, 2015:mmv005.

(收稿:2017-07-19 修回:2017-09-06)

(本文编辑:胡晓静)

(上接第 328 页)

- [26] Matsunaga T, Iguchi K, Nakajima T, et al. Glycated high-density lipoprotein induces apoptosis of endothelial cells via a mitochondrial dysfunction [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 287(3):714-720.
- [27] Brindisi MC, Duvillard L, Monier S, et al. Deleterious effect of glycation on the ability of HDL to counteract the inhibitory effect of oxidized LDL on endothelium-dependent vasorelaxation[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(8):618-623.
- [28] Younis N, Sharma R, Soran H, et al. Glycation as an atherogenic modification of LDL [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2008, 19(4):378-384.
- [29] Toma L, Sanda GM, Deleanu M, et al. Glycated LDL increase VCAM-1 expression and secretion in endothelial cells and promote monocyte adhesion through mechanisms involving endoplasmic reticulum stress [J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 417(1/2):169-179.
- [30] Isoda K, Folco E, Marwali MR, et al. Glycated LDL increases monocyte CC chemokine receptor 2 expression and monocyte chemoattractant protein-1-mediated chemotaxis[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 198(2):307-312.
- [31] Zhang L, Sheppard OR, Shah AM, et al. Positive regulation of the NADPH oxidase NOX4 promoter in vascular smooth muscle cells by E2F[J]. *Free Radic Biol Med*, 2008, 45(5):679-685.
- [32] Sima AV, Botez GM, Stancu CS, et al. Effect of irreversibly glycated LDL in human vascular smooth muscle cells: lipid loading, oxidative and inflammatory stress[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(12):2790-2802.
- [33] Akhter F, Salman Khan M, Shahab U, et al. Bio-physical characterization of ribose induced glycation: a mechanistic study on DNA perturbations[J]. *Int J Biol Macromol*, 2013, 58:206-210.
- [34] Akhter F, Khan MS, Ahmad S. Acquired immunogenicity of calf thymus DNA and LDL modified by D-ribose: a comparative study [J]. *Int J Biol Macromol*, 2015, 72:1222-1227.
- [35] Ahmad MI, Ahmad S, Moinuddin. Preferential recognition of methylglyoxal-modified calf thymus DNA by circulating antibodies in cancer patients[J]. *Indian J Biochem Biophys*, 2011, 48(4):290-296.

(收稿:2017-09-30 修回:2017-10-17)

(本文编辑:胡晓静)