

支架表面的光滑度对家兔髂动脉内膜增生的影响

巩燕, 王焱, 何世华, 郑剑涛, 江宏飞, 黄卫斌(厦门大学医学院/厦门大学附属中山医院心脏中心, 福建 厦门 361004)

摘要:目的 研究金属支架表面的光滑程度对兔髂动脉模型内膜增生的影响, 探讨动脉支架植入后再狭窄的影响因素。方法 选择 30 只家兔对侧髂动脉作为自身相互对照, 随机在一侧髂动脉植入 30 枚表面光滑支架(组 1), 而在另一侧植入 30 枚表面粗糙的支架(组 2)。术后 5 个月处死家兔, 并将所有髂动脉取出, 对支架部位进行形态学分析。结果 组 1 兔髂动脉测量段内膜面积小于组 2: 0.69 ± 0.30 对 1.48 ± 0.32 mm² ($P < 0.05$)。组 1 的内膜及中层横截面积的比率小于组 2, 1.27 ± 0.47 对 3.08 ± 0.89 ($P < 0.01$)。结论 粗糙的支架表面明显增加支架内的内膜增生。

关键词: 支架; 表面光滑度; 内膜增生; 再狭窄

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1673-4254(2007)06-0897-03

支架的应用改善了球囊扩张后的再狭窄问题, 但支架内再狭窄仍是冠脉及外周动脉支架术最大的局限性^[1,2]。药物涂层支架的应用使这一问题在很大程度上得以解决^[3]。然而药物是否受支架消毒的影响, 药物的种类、释放的时间和剂量控制、以及在放置过程中对血管壁和组织的磨损是药物涂层支架仍然存在的问题^[4]。

血管内支架表面的特性是支架术后是否再狭窄的决定因素。离体实验研究发现金属支架表面的凹槽结构加快了内皮细胞的移行速率^[7]。本研究主要评估在兔髂动脉模型中金属支架表面的光滑度对内膜增生的影响。

1 方法

1.1 支架准备

所用支架均为 COOK 公司生产的冠脉支架, 组 1 所用支架为 360 L 不锈钢管槽激光雕刻成型。组 2 所用支架为与实验 1 组同样型号的支架内面及外面均在显微镜下用激光刀切割, 造成数十条深 20 μ m 平行沟槽, 由此形成粗糙表面。所有的支架均是可球囊扩张的, 并且事先放置在 PTCA 球囊上。

1.2 动物准备及支架植入

30 只正常的新西兰雌兔(2.7~3.3 kg)的一侧髂动脉分别植入 30 枚表面光滑支架。另一侧髂动脉植入 30 枚表面沟槽处理的支架。实验及动物处理过程中均尽量减少家兔的不适及紧张, 实验经过厦门大学动物管理及使用委员会的批准。在支架植入术前 3 d 开始至术后 5 个月被处死期间, 每只家兔每天均口服 100 mg 阿司匹林。支架植入前肌肉注射青霉素钠 40 万 U, 麻醉采用肌肉注射 35 mg 可达明, 及 5

mg/kg 计量的甲苯噻嗪, 在支架术前静推 1000 U 肝素。切开皮肤后暴露兔股动脉, 切开放动脉插入导引钢丝, 沿导引钢丝插入 5F 挠动脉鞘管(Cordis 公司, 美国)。经鞘将带支架的球囊送至髂动脉处, 球囊充气(600~1200 kPa, 30 s), 将支架贴壁后抽瘪球囊, 并小心将球囊退出动脉。在切口的近、远端结扎股动脉并缝合皮肤。由于兔股动脉非常细小, 经皮植入支架难以确保有效的压迫防止血肿, 故采用股动脉切开植入支架术。

1.3 动脉提取及分析

家兔均以注射过量的戊巴比妥的方法处死。游离并取出腹主动脉及双侧包含支架的髂动脉, 立刻以生理压力将 10% 的无色福尔马林缓冲液从腹主动脉灌注双侧髂动脉。髂动脉被包埋于异丁烯酸钾酯溶液中, 后被切割成近、中、远段三部分。经 HE 染色后, 再用晶体切割刀切割成 300~500 μ m 宽及 50 μ m 厚的切片。我们将最狭窄部分作为代表段进行分析, 内腔横截面(CSA)、血管横截面、损伤程度均由不知道分组情况的病理科医生进行分析。狭窄率为内腔横截面与血管横截面的比值。

1.3 统计处理

所得资料以均数 \pm 标准差表示, 统计软件为 Jandel Science Sigmastat 5.1。F 检验, 配对 t 检验用以分析正态分布数据。 $P < 0.05$ 为有统计学显著性差异。

2 结果

支架植入术后 5 个月开始进行形态学分析。组 1、2 最狭窄的横截面积见图 1。组 1 可见轻度的内膜增生。组 1 的内腔横截面积明显大于组 2, 2.79 ± 0.28 对 2.07 ± 0.28 mm²; $P < 0.05$ 。组 1 的内膜及中层横截面积的比率也明显小于组 2, 1.27 ± 0.47 对 3.08 ± 0.89 mm²; $P < 0.01$ 。而且两组中膜横截面积没有区别, 组 1 的狭窄率小于组 2 ($30 \pm 12\%$ 对 $48 \pm 18\%$; $P < 0.05$)。组 1、2 在支架术后 5 个月内腔横截面积、内膜横截面积、中

收稿日期: 2006-08-01

作者简介: 巩燕(1969-), 女, 博士, 副教授, 电话: 0592-2292320, E-mail: wygkky@163.com

通讯作者: 王焱

层横截面积、内膜及中层横截面的比率、狭窄率见表 1。图 1 所示支架植入术后 5 个月双侧兔髂动脉内膜增生情况的比较。

表 1 支架植入前后兔髂动脉腔及内膜横截面比较

	Lumen CSA	Vessel CSA	Intimal CSA	Media CSA	Intimal/Media CSA	% area stenosis
Group 1	2.79 ±0.28	3.99 ±0.18	0.69 ±0.30	0.54 ±0.48	1.27 ±0.47	30 ±12%
Group 2	2.07 ±0.28*	3.94 ±0.22	1.48 ±0.32*	0.48 ±0.18	3.08 ±0.89**	48 ±18%*

* P<0.05 vs group 1, ** P<0.01 vs group 1

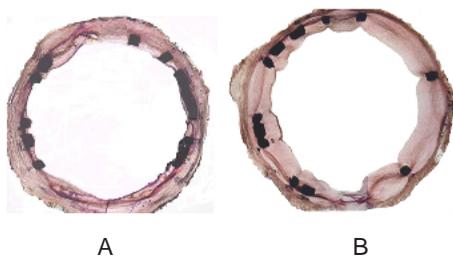


图 1 双侧兔髂动脉支架植入术后 5 个月组织切片图
A: 组 1(光滑支架) 兔髂动脉仅见轻度内膜增生;
B: 组 2(沟槽支架) 兔髂动脉显著的内膜增生

3 讨论

冠脉支架除了作为突发的危及生命的血管闭塞事件的应急装置外,还具有预防再狭窄的功能^[8],从而减少了远期再次行介入手术的必要,因为以上双重功能,冠脉支架的应用大大提高了经皮冠脉介入手术的安全性及有效性^[2]。尽管冠脉支架可以通过机械支撑有效预防血管的弹性回缩,但在支架植入过程中所造成的深层血管的损伤^[9],部分血管内皮的裸露^[10]以及球囊与血管相互作用^[11],使得支架植入术较单纯球囊术更多导致内膜增生^[12]。

在 Palmaz 的离体实验研究结果显示,相对于表面光滑的支架,表面具有沟槽的支架使动脉内膜内皮细胞的移行率提高了 64.6%。更大的沟槽(>15 μm)导致更快的移行速率。细胞排列在沟槽表面,延伸、聚集形成更大的细胞团,特别是在 22 μm 的大沟槽更容易出现此类现象^[7]。本研究中,在兔髂动脉支架植入术后 5 个月,我们发现切割成 20 μm 深沟槽的支架能导致高度的内膜增生。正常的兔髂动脉放置支架过程中接受高压力的球囊扩张,其本身就能影响动脉结构的改变,导致随后的疾病发展。将组 1 及组 2 进行对照后,我们发现冠脉支架表面超微结构的缺陷也能显著加快术后内膜的生长速率。用每一只兔子的两侧髂动脉作为相互对照,我们发现内膜增生速度的加快不仅是因为支架放置过程中的血管壁损伤,强烈的刺激造成血小板激活血栓形成,支架本身作为异物就

可以导致血栓形成。组 2 表面粗糙的支架在支架术后 5 个月有更快的内膜增生。其可能的原因是支架内、外表面的平行沟槽结构导致支架表面早期血栓沉积。

一般而言,经球囊扩张后的血管,细胞壁的损伤往往引发炎症反应,导致生长因子的释放,促进平滑肌细胞增生及细胞间质形成^[13]。在此基础上,支架术后最初导致内膜增生的因素就是局部血栓形成并沉积在邻近的支撑物(支架)上,紧接着是某些细胞成分如巨噬细胞及 α-肌动蛋白阳性平滑肌细胞的纤维细胞。这些结果说明支架术后最早阶段伴随着巨噬细胞渗透的血管壁血栓形成在动脉壁平滑肌细胞增生中发挥着至关重要的作用。而血小板黏附的聚集作用加速了血管生长因子的释放,从而促进损伤愈合过程^[14]。巨噬细胞本身也分泌各种白细胞介素和生长因子,体外研究表明这些白细胞介素可导致平滑肌细胞增生及移行^[15]。

随着药物涂层支架虽然大大降低了支架后再狭窄率,但药物涂层使得动脉壁内皮化延迟,晚期血栓形成的机会较裸支架明显增多的事实使得药物涂层支架的应用也另人担忧^[16],故支架表面的光滑程度在支架术后再狭窄形成中的作用不容忽视。

总之,在兔动物模型中,表面超微结构的缺陷及表面的粗糙性都可以明显加快内膜增生过程。近一步研制不论是表面打磨的更为光滑的支架或对支架表面进行涂层使表面更为光滑均将在减少支架术后再狭窄中发挥重要的作用。

参考文献:

- [1] Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting[J]. N Engl J Med, 2004, 350(26): 2673-81.
- [2] Scheller B, Hehrlein C, Bocksch W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter [J]. N Engl J Med, 2006, 355(20):2113-24.
- [3] Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Four-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up of patients treated with sirolimus-eluting stents[J]. Circulation, 2005, 111(18): 2326-9.
- [4] Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery[J]. Br Med Bull, 2001, 59(1): 227-48.
- [5] Palmaz JC, Benson A, Sprague EA, et al. Influence of surface topography on endothelialization of intravascular metallic material [J]. J Vasc Interv Radiol, 1999, 10(4): 439-44.
- [6] Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, et al. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty[J]. Circulation, 1992, 85(10): 916-27.
- [7] Serruys PW, Kutryk MJB, Ong ATL. Coronary-artery stent[J]. N Engl J Med, 2006, 354(5):483-95.
- [8] Rogers C, Parikh S, Seifert P, et al. Endogenous cell seeding:

- remnant endothelium after stenting enhances vascular repair [J]. *Circulation*, 1996, 94(11): 2909-14.
- [9] Rogers C, Tseng DY, Squire JC, et al. Balloon-artery interactions during stent placement: a finite element analysis approach to pressure, compliance, and stent design as contributors to vascular injury[J]. *Circ Res*, 1999, 84(4): 378-83.
- [10] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard Sstents in patients with stenosis in a native coronary artery[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14): 1315-23.
- [11] Komatsu R, Ueda M, Naruko T, et al. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analysis [J]. *Circulation*, 1998, 98 (2): 224-33.
- [12] Spaulding C, Henry P, Teiger E, et al. Sirolimus-eluting versus uncoated stents in acute myocardial infarction [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(11): 1093-104.
- [13] Camenzind E. Treatment of In-Stent Restenosis - Back to the Future [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(20): 2149-51.
- [14] Rensing BJ, Vos J, Smits PC, et al. Coronary restenosis elimination with a sirolimus eluting stent: first European human experience with 6-month angiographic and intravascular ultrasonic follow-up [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(22): 2125-30.

(上接 894 页)

进展为慢性肾功能衰竭,治疗上较为棘手,我们暂且定义为“难治性 IgAN”。对于此类患者,一般考虑在激素治疗基础上加用一种免疫抑制剂,如环磷酰胺、硫唑嘌呤、霉酚酸酯等,但仍存在副作用大或费用高、疗效不确切等问题。来氟米特是一种新型免疫抑制剂,本课题采用前瞻性、自身对照的临床试验方案观察来氟米特治疗难治性 IgA 肾病的疗效和安全性,取得初步疗效,呈现较好的趋势,值得进一步研究。

从我们目前的观察结果来看,来氟米特能减少难治性 IgA 肾病患者的蛋白尿,提高血清白蛋白水平,且随时间延长,呈现继续缓解趋势,提示其远期疗效。但对肾功能有无保护作用,限于观察时间短,无法得出结论。本研究观察到的来氟米特的不良反应主要表现为脱发和肝功能异常,但发生率低,且程度较轻,这初步提示了来氟米特治疗 IgA 肾病的安全性,且来氟米特联合激素治疗一定程度上可减少激素长期服用的不良反应。总之,本研究提示,来氟米特联合激素方案是治疗难治性 IgA 肾病的一种临床用药选择,且安全、有效。

参考文献:

- [1] Matousov K, Konecny K, Mestecky J, et al. IgA nephropathy. Significance of immunoglobulin A glycosylation in pathogenesis and clinical presentation[J]. *Cas Let Cesk*, 2002, 141(23): 729-34.
- [2] Donadio JV, Grande JP. IgA nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347: 738-48.
- [3] 王海燕,郑法雷,刘玉春,等.原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. *中华内科杂志*, 1993, 32(2): 131-4.
- [4] 聂莉芳,于大君,余仁欢,等. IgA 肾病综合疗效评价标准研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(11): 671-2.
- [5] Xu X, Shen J, Mall JW, et al. In vitro and in vivo antitumor activity of a novel immunomodulatory drug, leflunomide: mechanisms of action[J]. *Biochem Pharmacol*, 1999, 58 (9): 1405-13.
- [6] Urushibara M, Takayanagi H, Koga T, et al. The anti-rheumatic drug leflunomide inhibits osteoclastogenesis by interfering with receptor activator of NF-kappa B ligand-stimulated induction of nuclear factor of activated T cells c1 [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 50(3): 794-804.
- [7] Miceli-Richard C, Dougados M. Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2003, 4 (6): 987-97.
- [8] Dimitrova P, Skapenko A, Schleyerbach R, et al. Immunomodulatory functions of leflunomide: inhibition of T helper (TH) 1 cell activation and promotion of TH2 differentiation [J]. *Arthritis Rheum*, 2001, 44(9): 216-21.
- [9] Hansen KE, Cush J, Singhal A, et al. The safety and efficacy of leflunomide in combination with infliximab in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Rheum*, 2004, 51(2): 228-32.
- [10] Remer CF, Weisman MH, Wallace DJ. Benefits of leflunomide in systemic lupus erythematosus[J]. *Lupus*, 2001, 10 (7): 480-3.
- [11] Cherwinski HM, McCarley D, Schatzman R, et al. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte progression through cell cycle by a novel mechanism[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 1995, 272 (1): 460-8.
- [12] Thoenes GH, Sitter T, Langer KH, et al. Leflunomide (HWA486) inhibits experimental autoimmune tubulointerstitial nephritis in rats [J]. *Int J Immunopharmacol*, 1989, 11(23): 921-9.
- [13] 余荣杰,吴雄飞,赵洪雯,等.来氟米特治疗难治性肾病综合征 27 例报道[J]. *重庆医学*, 2003, 32(6): 694-5.
- [14] 王成,娄探奇,唐骅,等.来氟米特治疗难治性肾病综合征 60 例临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2005, 25(12): 1096-8.