

冠状动脉成形术后再狭窄的药物防治研究现况

浙江医科大学附属第一医院心内科 谢子安 综述 黄元伟 审校

1977年 Gruentzig^[1]首先报道经皮冠状动脉腔内成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 随着经验的积累, PTCA 的成功率已达 90% 以上, 但 PTCA 后的再狭窄 (RS) 发生率却一直为 30%~50%, 成为目前临床心脏病学家所面临的 3 个基本难题之一。目前新的介入性疗法, 如经皮冠状脉内粥样斑块高频旋切术 (percutaneous transluminal coronary rotational atherectomy) 激光辅助的冠脉成形术 (laser-assisted coronary angioplasty), 经皮冠脉内支架置入术 (percutaneous transluminal coronary stenting, PTCS) 等, 除 PTCS 外, 其余疗法的术后 RS 发生率并未改观。即使 PTCS, 其 RS 率也还是较高。如著名的有关 PTCS 的多中心大规模研究^[2,3]结果显示, RS 率仍达 22%~32%, 其 RS 大多需要再次行 PTCA 等血管再通术。因而目前研究的焦点集中在如何预防 RS 的发生。已有多种药物用来预防 RS, 现综述如下。

RS 的过程类似于损伤的修复过程。可以分为以下几个阶段: 早期的弹性回缩 (第 1 天), 血管内壁血栓的形成和机化 (2 周时), 以及新生内膜的增生 (3 个月时), 血管慢性变形也发生在这一时期。药物主要通过影响血栓形成和内膜增生过程, 以达到预防 RS 的目的。

1 抗血栓形成的药物

损伤后的最初反应是在内膜剥脱处形成血小板血栓, 所以用血小板抑制剂以改善预后是合理的。尽管有关阿斯匹林研究的综合分析表明, 不论剂量大小均未能使 PTCA 的

RS 率明显降低, 但是阿斯匹林可以减少 PTCA 急性并发症的发生。同时即使发生了冠状动脉的再次阻塞, 阿斯匹林也能降低其阻塞的严重程度^[4]。这些均为目前应用阿斯匹林防治 PTCA 的依据, 潘生丁因能增加 cAMP 的产生, 理论上可以弥补阿斯匹林抑制前列环素产生之不足。但 Lembo 等^[5]的研究结果显示, 潘生丁与阿斯匹林合用未能增进对 RS 的防治作用, 甚至不能进一步减少 PTCA 急性并发症的发生。

噻氯匹定 (ticlopidine) 是一种抗血栓形成药, 其作用机理尚未完全明了。其前体药经细胞色素 P-450 转化为活性形式后, 抑制血小板的 Willebrand 因子和纤维蛋白原受体, 可能是其作用的中心环节。White 等^[6]在 236 例 PTCA 病人的多中心研究报告中认为, 不论是血管造影和临床观察, 与阿斯匹林或安慰剂对照, 噻氯匹定均没能减少 RS 的发生。法国 TACT 研究^[7]结果与上述类似, 但发现噻氯匹定与阿斯匹林一样, 可显著减少急性事件 (如冠脉急性闭塞) 的发生率 (噻氯匹定组为 5.1%, 安慰剂组为 16.2%)。

另外, 在 CARPORT 研究中 (含 697 例 PTCA 病人), 应用血栓烷素 A₂ 受体拮抗剂 vaproprost 也没有使 RS 发生率降低^[8]。而前列腺素的同类物 ciprostone 的应用, 初步显示对 RS 有一定的预防效果^[9]。

肝素与辅助因子抗凝血酶 III (ATIII) 结合使用时, 除了使凝血酶失活外, 还可抑制血小板功能和血管平滑肌细胞 (SMC) 的增生。可是 Ellis 等^[10]的研究结果显示, 肝素并没有防治 RS 的作用。其原因可能是由于肝素不能与位于内膜下深处的凝血酶结合, 而这

些凝血酶也许对 SMC 的增生是很重要的。可代替肝素的合成抗凝血酶制剂 bivalirum 目前正在研究中。肝素的类似物水蛭素用于 PTCA, 显示有减少围手术期缺血性事件的倾向。但是, HELVETICA^[11] 研究组未能证实它有减少 RS 发生率的作用。低分子肝素在动物实验中显示有抗 RS 作用, 但在人体中未见有此功效, 可能是使用的剂量比动物低的缘故。

血小板表面糖蛋白 II b/III a 受体的暴露是冠脉血栓形成的共同途径。鼠抗血小板 II b/III a 结合素 (integrin) 抗体的应用是一种新的药物治疗方法。其单克隆抗体 Fab 片段——cTE3 Fab (又称为 abciximab), 经 EPIC 对 2099 例病人研究^[12], 证明具有显著的预防 RS 作用, PTCA 后 6 个月时, 抗体应用组因 RS 而需再次行 PTCA 者较对照组减少 26%。这种抗体的作用机制, 可能是使细胞表面“钝化 (passivation)”。

2 降脂药

PTCA 后用 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂诺瓦他丁 (lovastatin) 强化治疗, 自 PTCA 前 7~10 天开始应用, 直至 PTCA 后 6 个月, 尽管明显地降低了 LDL 胆固醇, 但是对 RS 发生率无明显影响^[13]。诺瓦他丁加上具有降胆固醇和抗氧化作用的丙丁酚 (probu-col), 对 RS 的效果也未见改进^[14]。日本应用另一种 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂普伐他丁 (pravastatin) 所作小型试验的结果与此类似。这种结果说明, HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂在防治 RS 方面普遍无效。同时也提示, LDL 胆固醇和总胆固醇在 RS 的病程中作用不大。最近一组 317 例病人的随机双盲安慰剂对照研究^[15] 显示, PTCA 前 30 天开始应用丙丁酚, 可以使 RS 率较安慰剂组减少 47%, 需要再次行冠脉成形术者减少 58%。在该研究中也显示, 此作用主要不是由于血脂的降低, 而是与其抗氧化作用有关。

Omega-3 脂肪酸是从咸水鱼中提取的鱼油, 它可竞争性干扰花生四烯酸的代谢, 表现为使血小板血栓烷素和白三烯的产生减少, 同时也可改善血脂代谢, 使胆固醇 LDL-胆固醇和甘油三酯降低, 并使 HDL 胆固醇增高。另外, 它还可使血小板膜发生变化而延长出血时间。多个小型临床研究表明, Omega-3 脂肪酸对 RS 有一定的预防作用。如 Bairati 等^[16] 对 205 例病人在 PTCA 前 3 周随机应用鱼油或橄榄油 15 g/天, PTCA 后 6 个月时鱼油组 RS 率为 22%~35.6% (依据不同的 RS 判断标准, RS 率有所不同), 而橄榄油组为 40%~53.3%。Dehmer 等对 82 例病人用鱼油加阿斯匹林和潘生丁治疗, 也表现为 RS 发生率明显降低。但是更大规模的研究^[17], 814 例病人随机分为鱼油组和安慰剂组, 鱼油组于 PTCA 前 6 天开始给 Omega-3 多不饱和脂肪酸 5.4 g/天, 持续 6 个月, 结果显示其 RS 率与安慰剂组并没有差别。接着 FORT 研究^[18], 将该药剂量加大至 8 g/天, 并提前到 PTCA 前 12 天开始服用, 持续 6 个月, 结果也没能减少 RS 的发生。

3 抗炎药

多中心协作研究证明, 糖皮质激素类对 RS 无防治作用^[19]。

依布硒啉 (ebselen) 是一种含硒的杂环非甾体类抗炎药。在 80 例病人的小型临床试验中, 该药显示具有降低 PTCA 后 RS 发生率的作用。PTCA 后 3 个月, 依布硒啉组 RS 率为 18.6%, 而安慰剂组为 38.2% ($P < 0.05$)^[20]。

可抑制疤痕形成的抗炎药 tranilast 在 TREAT 研究中显示可显著降低 PTCA 后 RS 发生率, 用此药 300 mg, 每天一次, 3 个月后的 RS 率仅为 14.7%, 而安慰剂组为 46.5% ($P < 0.001$)^[21]。尽管标准的临床研究一般为随访 6 个月, 但如此显著的效果是令人鼓舞的, 足以吸引人们对此作进一步的研究。

4 抗增生剂

可抑制细胞迁移和增生的制剂对 RS 应有预防作用。Trapidil 是一种血小板衍生生长因子 (PDGF) 受体的竞争性拮抗剂, 同时具有抑制 TXA₂ 的作用。此药用于兔子模型显示, 用药组血管损伤后的 RS 率较安慰剂组显著降低 ($P < 0.001$)。临床研究也得出类似结果, 如 STARC 研究用 trapidil 治疗 254 例 PTCA 病人持续 6 个月, 显示 RS 率较对照组 (阿斯匹林组) 降低 (24.2% vs 39.7%, $P < 0.01$)^[22]。PDGF 的多克隆抗体在动物模型中显示, 具有使血管损伤后新生内膜形成显著减少的作用。进一步的动物和临床试验正在进行中。

Angiopeptin 是生长抑素的同类物 (环状八肽) 在一组 553 例病人的研究中, 应用此药后使 PTCA 后 12 个月需再次行 PTCA 的次数降低, 用药组与安慰剂组再次行 PTCA 的比例分别为 28% 和 36%, 但对血管造影所显示的 RS 率却没有显著影响^[23]。

5 血管扩张剂

RS 更常见于有冠脉痉挛性心绞痛的病人。这种病人的冠脉血管更易回缩, 血管代偿性扩张功能较差, 因而血管扩张剂对这种病人在预防 RS 方面理应有些作用。钙通道阻滞剂已在 PTCA 时常规应用, 以避免急性并发症如血管痉挛的发生, 并可减少心机的氧需求。另外, 已有证据表明, 钙通道阻滞剂尚可抑制血管平滑肌细胞的生长因子依赖性增生和迁移。

已有许多有关钙通道阻滞剂对 RS 影响的设计良好。随机双盲对照的研究, 但结果不甚一致。用大剂量的硫氮卓酮 (与阿斯匹林和潘生丁合用) 或硝苯地平治疗, 均未获得有益的结果^[24, 25]。而在应用异搏定 (也合用阿斯匹林及潘生丁), 有 196 例病人的 VAS 研究中, 却显示使 RS 的发生减少, 血管造影显

示, 异搏定组的 RS 率为 47.4%, 而安慰剂组为 63.9% ($P = 0.046$)^[26]。进一步分析结果显示, RS 发生减少者主要为稳定型心绞痛的病人; 而那些不稳定型心绞痛者或心肌梗塞的病人中, 则异搏定组与对照组没有明显差异 (55.8% 和 62.2%, $P = 0.52$)。数个研究的综合分析显示, 应用钙通道阻滞剂可使由血管造影确定的 RS 发生率减少 30% ($P = 0.003$)。这种可喜的结果主要来自异搏定。

5 羟色胺 (5-HT) 受体拮抗剂 ketanserin 具有抑制血管收缩和血小板活化, 并抑制 5-HT 促进 SMC 有丝分裂的作用。但是荷兰大型多中心 PAK 研究^[27]将 ketanserin 用于 658 例 PTCA 病人, 发现 PTCA 6 个月后的 RS 率 (以血管造影和临床资料判断) 并没有比安慰剂组有所减少。

血管紧张素转化酶抑制剂在大鼠模型中显示良好的前景, 但是临床大规模研究如 MERCATOR 研究, 却未发现它对 RS 有何益处^[28], 不过临床所用剂量是大大低于动物模型用量的。以西拉普利 (cilazapril) 为例, 大鼠的用量为每天 10 mg/kg, 而病人的用量则是每天 10 mg, 若按体重 60 kg 计算, 其用量仅为大鼠的 1/60。

6 局部用药

有些药物在动物实验中具有防治 RS 的作用, 而在临床上却效果不明显, 其原因可能是在人冠状动脉局部的药物浓度太低, 但是全身用药剂量太大又会出现毒副作用。随着给药方法的不断创新和改进, 该问题可以通过直接将药物送达局部而加以解决。局部用药还可避免诸如口服药的生物利用度不高, 血中药物清除太快, 以及被蛋白酶降解等问题, 并可延长药物的作用时间。

早期有关局部用药的动物实验, 是通过外科手术手段将结合药物的多聚体 (polymer) 放置到血管外膜, 药物从多聚体中释放出来, 穿过血管壁外膜到达中膜和内膜而起作用。如

Edelman等^[29]比较了肝素经静脉给药与将结合药物的多聚物植入大鼠的颈动脉外膜对颈动脉损伤后新生内膜增生的影响,结果显示局部给药组内膜的增生显著减轻而对全身凝血系统影响甚微;而静脉给药组则出现明显的全身抗凝作用。Simons等应用反义寡核苷酸, Villa等用地塞米松,均应用大鼠颈动脉损伤模型,并将药物埋植到局部,结果都显示可抑制甚至完全制止新生内膜的增生。

通过外科手术将药物埋植到冠状动脉外膜,这在临床上是不易做到的,应用经皮导管途径将药物送达局部比较切实可行。

抗血栓形成和抗内膜增生的药物也可以试用导管和支架局部给药,应用外表涂了肝素的支架而全身不作抗凝治疗,与应用全身抗凝治疗加不涂肝素的支架两组比较,发现前者可减少亚急性血栓的形成^[30]。此法对RS的影响正由BENESTENT II研究组加以评估。

以支架作为给药手段成功与否,与支架作为介入疗法的手段成功与否密切相关,其主要优点是将局部用药与血管再通的手段结合在一起,这些方法的确切疗效如何,尚在进一步观察研究之中。

一些无活性的物质也可以全身给药,然后在局部激活,这些物质是利用光动力学作用影响RS的,它们都是些可被光激活的物质,如血卟啉衍生物,氰化物类物质等。

综上所述,到目前为止,防治RS的许多药物大多不够理想。但是这些研究使我们对RS的发生发展过程及其机制和有关的影响因素有了进一步的认识。血小板表面糖蛋白IIb/IIIa结合素可以减少临床的RS发生率;抗增生剂trapidil和生长抑素的同类物an-giopetin也可减少RS的发生。局部用药方面正在研究中,由于给药方法与所给药物相互关联,对这些新方法的评价成为很复杂的工作。但是,他们提供了非常特异并适时地打断病变进程的手段,可以使更好地理解RS

的发病机制,最终达到消除RS的目标,因此可能成为今后的主要研究方向之一。

参 考 文 献

1. Gruentzig AR, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenosis percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1979, 301G: 61
2. Fischman DL, Leon MB, Baim DS, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1994, 331(8): 496
3. Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*, 1994, 331(8): 489
4. Schwartz L, Lesperance J, Bourassa MG, et al. The role of antiplatelet agents in modifying the extent of restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1990, 119(2 pt 1): 232
5. Lembo NJ, Black AJ, Roubin GS, et al. Effect of pretreatment with aspirin versus aspirin plus dipyridamole on frequency and type of acute complications of percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1990, 65(7): 422
6. White CW, Knudson M, Schmidt D, et al. Neither ticlopidine nor aspirin-dipyridamole prevents restenosis post PTCA: Results from a randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Circulation*, 1987, 76(suppl 4): 213
7. Bertrand ME, Allain H, Lablanche JM, et al. Results of a randomized trial of ticlopidine versus placebo for prevention of acute closure and restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*, 1990, 82(suppl 3): 190
8. Serruys PW, Rutsch W, Heyndrickx GR, et al. Prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty with thromboxane A2 receptor blockade. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Coronary Artery Restenosis Prevention on Repeated Thromboxane Antagonism study*. *Circulation*, 1991, 84(4): 1568
9. Darius H, Nixdorff U, Zander J, et al. Effects of ciprostone on restenosis rate during therapeutic transluminal coronary angioplasty. *Agents Actions*, 1992, 37 Suppl 305
10. Ellis SG, Roubin GS, Wilentz J, et al. Effect of 18-to-

- 24-hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J*, 1989, 117(4): 777
11. Serruys PW, Herrman JPR, Simon R, et al. For the HELVETICA Investigators. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1995, 333(12): 757
 12. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. On behalf of the EPIC investigators. Randomized trial of coronary intervention with antibody against platelet II b/III a integrin for reduction of clinical restenosis results at six months. *Lancet*, 1994, 343(8902): 881
 13. Weintraub WS, Bocuzzi SJ, Klein JL, et al. The Lovastatin Restenosis Trial Study Group. Lack of effect of lovastatin on restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1994, 331(20): 1331
 14. O'Keefe JH Jr, Stone GW, McCallister BD Jr, et al. Lovastatin plus probucol for prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1996, 77(8): 649
 15. Tardif JC, Cote G, Lesperance J, et al. Probuco and multivitamins in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. *N Engl J Med*, 1997, 337(6): 418
 16. Bairati I, Roy L, Meyer F. Double-blind, randomized, controlled trial of fish oil supplements in prevention of recurrence of restenosis after coronary angioplasty. *Circulation*, 1992, 85(3): 950
 17. Cairns JA, Gill JB, Morten B, et al. Enoxaparin and maxepa for the prevention of angioplasty restenosis (EMPAR). *Circulation*, 1994, 90(suppl 1): 651
 18. Jacobs AK, Weiner BH, Raizner A, et al. The impact of fish oil on restenosis following coronary angioplasty: The Fish Oil Restenosis Trial (FORT). *J Am Coll Cardiol*, 1994, 23(Suppl A): 1
 19. Pepine CJ, Hershfield JW, MacDonald RG, et al. A controlled trial of corticosteroids to prevent restenosis after coronary angioplasty. *Circulation* 1990, 81(6): 1753
 20. Hirayama A, Nanto S, Ohara T, et al. Preventive effect on restenosis after PTCA by ebselen A newly synthesized anti-inflammatory agent. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19(3): 259A
 21. The TREAT Study Investigators. The impact of tranilast on restenosis following coronary angioplasty: the Tranilast Restenosis Following Angioplasty Trial (TREAT). *Circulation*, 1994, 90(Suppl 1): 652
 22. Maresca A, Balducci M, Cantini L, et al. Trapidil (triazolopyrimidine), a platelet-derived growth factor antagonist, reduces restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the randomized, double-blind STARC study. *Circulation*, 1994, 90(6): 2710
 23. Emanuelsson H, Beatt KJ, Bagger JP, et al. For the European Angiopeptin Study Group. Long-term effects of angiopeptin treatment in coronary angioplasty. Reduction of clinical events but not angiographic restenosis. *Circulation*, 1995, 91(6): 1689
 24. O'Keefe JH, Giorgi LV, Hartzler GO, et al. Effects of diltiazem on complications and restenosis after coronary angioplasty. *Am J Cardiol*, 1991, 67(5): 373
 25. Whitworth HB, Roubin GS, Hollman J, et al. Effect of nifedipine on recurrent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1986, 8(6): 1271
 26. Hoberg E, Dietz R, Frees U, et al. Verapamil treatment after coronary angioplasty in patients at high risk of recurrent stenosis. *Br Heart J*, 1994, 71(3): 254
 27. Serruys PW, Klein W, Tijssen JP, et al. Evaluation of ketanserin in the prevention of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. A multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Circulation*, 1993, 88(4 pt 1): 1588
 28. Multicenter European Research Trial with Cilazapril after Angioplasty to Prevent Transluminal Coronary Obstruction and Restenosis (MERCATOR) Study Group. Does the new angiotensin converting enzyme inhibitor cilazapril prevent restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty? Results of the MERCATOR study. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation*, 1992, 86(1): 100
 29. Edelman ER, Adams DH, Karnovsky MJ. Effect of controlled adventitial heparin delivery on smooth muscle cell proliferation following endothelial injury. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(10): 3773
 30. Van der Giessen WJ, Hardhamar PA, Van Beusekom HMM, et al. Prevention of (sub)acute thrombosis using heparin-coated stents. *Circulation*, 1994, 90(pt 4): 1650

(1997年 8月 28日收稿, 1998年 1月 15日修回)