

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2005)01-0031-04

## 紫杉醇慢速释放支架对血管内皮再生及血小板激活的影响

李 虎 郭文怡 贾国良 王海昌 秦 涛 李伟杰 刘 兵 李 飞 赵惠强

(第四军医大学西京医院心血管内科 陕西 西安 710033)

### Effect on endothelium regeneration and platelet activation after implantation of TAXUS™ stent

Li Hu, GUO Wen-Yi, JIA Guo-Liang, WANG Hai-Chang, QIN Tao, LI Wei-Jie, LIU Bing, LI Fei, ZHAO Hui-Qiang

Department of Cardiovasology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** AIM: To evaluate the effect on endothelium regeneration and platelet activation after implantation of TAXUS™ stent. METHODS: TAXUS™ stent and NIR stent were implanted respectively in the same artery in 3 dogs. Thirty days after the implantation of stents, the target vessels were ablated after angiography and observed by scanning electron microscope. RESULTS: The target vessels with TAXUS™ stent were not intact, covered with endothelium and platelet activation was observed. The target vessels of NIR stent were intact, covered with endothelium and no platelet activation was observed. CONCLUSION: Endothelium regeneration after the implantation of TAXUS™ stent is much slower than that after the implantation of bare metal stents. Intensive anti-platelet therapy should be considered after the implantation of drug eluting stents.

**【Keywords】** drug eluting stents; bare metal stents; endothelium; platelet

**【摘要】**目的:研究紫杉醇慢速释放支架对血管内皮再生及血小板激活的影响。方法:杂种犬3只,经麻醉后行血管造影,选择血管直径为3 mm的直血管段在远端及近端分别植入直径为3 mm的TAXUS™支架及裸金属(NIR)支架。术后饲养30 d,行血管造影后取标本行扫描电镜检查。结果:术后30 d血管造影TAXUS™支架及NIR支架均无管腔丢失。扫描电镜显示TAXUS™支架内皮覆盖不完整,有大量血小板黏附聚集。NIR支架内皮覆盖完整,未见血小板黏附聚集。结论:TAXUS™支架内皮再生较NIR支架缓慢,有明显的血小板激活。植入TAXUS™支架的患者应进行更为严格的抗血小板治疗。

**【关键词】** 药物洗脱支架;裸金属支架;血管内皮;血小板

**【中图分类号】** R541.4 **【文献标识码】** A

收稿日期 2004-08-27; 修回日期 2004-10-15

作者简介 李 虎(1974-)男(汉族),山东省汶上县人,博士生(导师 贾国良)。Tel.(029)83375183 Email. lihu@medmail.com.cn

### 0 引言

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前治疗冠心病最有效的方法之一<sup>[1-3]</sup>,冠状动脉内支架的应用,使术后3~6 mo的再狭窄率自单纯PTCA时代的30%~50%降至20%~30%,支架内再狭窄难以防治。现在发展成熟的药物洗脱支架为解决这一难题带来了新的希望,目前冠心病介入治疗已经进入了“药物洗脱支架”的第三个里程碑时代。紫杉醇是一种细胞毒性药物,通过阻止微管断裂而阻断细胞分裂,造成细胞死亡,常用于治疗各种癌症。紫杉醇也可通过阻止平滑肌细胞增生而减少再狭窄。TAXUS™支架是一种慢速释放紫杉醇的药物洗脱支架<sup>[4]</sup>。我们旨在评估紫杉醇慢速释放支架对血管内皮再生及血小板激活的影响。

### 1 材料和方法

**1.1 材料 动物模型** 选取外购杂种犬3只,体质量18~20 kg,术前3 d起给予口服氯吡格雷(波立维,赛诺非公司提供)25 mg/d,阿司匹林(巴米尔,阿斯利康公司提供)100 mg/d。

**1.2 方法** 手术当日以戊巴比妥钠肌肉注射麻醉。呈仰卧位缚于导管床,建立静脉通道并予以心电监护。经皮穿刺左侧或右侧股动脉后置入6F动脉鞘管,随后给予肝素3000 U,以JR4指引导管行选择性血管造影,选取左侧或右侧锁骨下动脉的直径3 mm的血管段,在远端植入TAXUS™支架(紫杉醇慢速释放支架,美国波士顿科学公司惠赠),在近端植入NIR支架(裸金属支架,美国波士顿科学公司提供),直径均为3 mm,长度20~30 mm。两支架之间距离5 mm。释放压力均为1013.25 kPa(10 atm)。术后饲养30 d,继续给予口服氯吡格雷25 mg/d,阿司匹林100 mg/d。术后30 d行血管造影后在麻醉下解剖并暴露手术相关血管段,结扎手术相关血管段的近端,并以肝素盐水自近端向远端冲洗,直至冲洗后的液体澄清,然后以40 g/L多聚甲醛以同样方法冲洗血管腔3次,并保留冲洗液10 min后取下手术相关血管段,标记后浸泡于40 g/L多聚甲醛内保存等待扫描电镜检

查. 随后处死动物.

1.3 扫描电镜检查 对两种支架植入后的血管段纵向剖开后行扫描电镜(S-520,日本日立公司)检查,评价血管内皮覆盖及血小板黏附及激活.

### 2 结果

2.1 血管造影 术后全部动物存活,肢体活动如常. 30 d 血管造影见植入 TAXUS™ 支架及 NIR 支架的血管段、两支架之间及两支架的近端及远端均无血栓形成,均无管腔丢失,血流通畅.

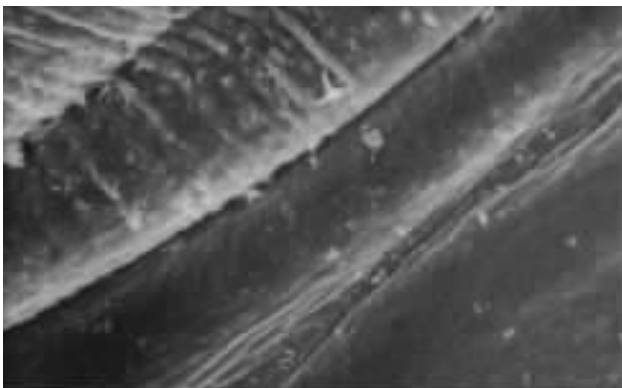
2.2 扫描电镜 在 NIR 支架血管段,血管内皮覆盖完整,内皮细胞排列整齐,支架无暴露,无明显的血小板激活(Fig 1~3). 而 TAXUS™ 支架血管段内皮覆盖不完全,部分支架暴露,有大量血小板黏附于内皮,且血小板伸出伪足,提示血小板激活(Fig 4~7).



Endothelial cells are aligned regularly in NIR stent.

Fig 1 Endothelium proliferation of NIR stent SEM × 1000

图1 NIR 支架内皮再生情况



No significant platelet aggregation and adhesion are observed in NIR stent.

Fig 2 Platelet aggregation of NIR stent SEM × 150

图2 NIR 支架血小板黏附情况

### 3 讨论

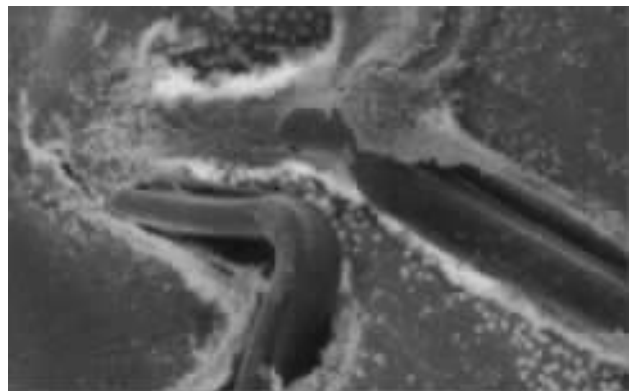
紫杉醇低至 1 μg/mm<sup>2</sup> 的剂量,既可以有效抑制



NIR stent is intactly covered by endothelium. No significant platelet activation and aggregation are observed.

Fig 3 Integrity of endothelium in NIR stent SEM × 50

图3 NIR 支架内皮覆盖情况



TAXUS™ stent is not intactly covered by endothelium. There are many granules adhered on the endothelium.

Fig 4 Integrity of endothelium in TAXUS™ stent SEM × 50

图4 TAXUS™ 支架内皮覆盖情况

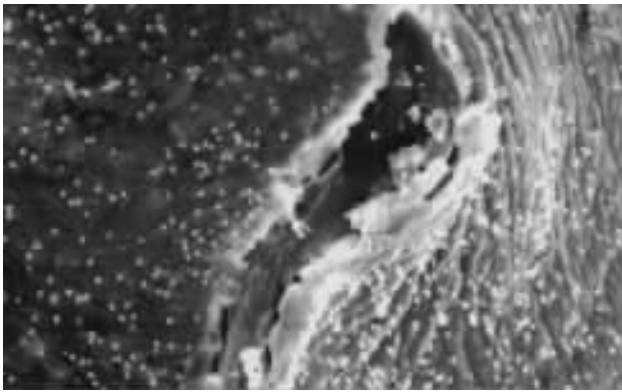


Endothelial cells are not aligned regularly. Platelets are activated and adhere on the endothelium.

Fig 5 Endothelial cell alignment in TAXUS™ stent SEM × 1200

图5 TAXUS™ 支架的内皮排列

增殖又不影响内皮细胞生长或引起细胞坏死和纤维蛋白沉积. 紫杉醇涂层支架有中速释放型和缓慢释



TAXUS™ stent is not intactly covered with endothelium. There are many granules adhered on the endothelium.

Fig 6 Platelet adhesion in TAXUS™ stent SEM × 100  
图 6 TAXUS™ 支架血小板黏附



Fig 7 Pseudopodia of platelet in TAXUS™ stent SEM × 1500  
图 7 TAXUS™ 支架血小板激活

放型两种:中速释放型聚合物是药物在支架置入后 2 d 内大部分释放入组织中,而缓慢释放型聚合物则在支架置入后 15~20 d 逐渐持续释放。在长度 16 mm 的支架上可携带 85 μg 的紫杉醇,这一剂量在组织中不能测到。目前临床应用的 TAXUS™ 支架是在 EXPRESS II 支架表面以多聚物涂层慢速释放紫杉醇,即慢速释放紫杉醇的药物洗脱支架( Drug Eluting Stents, DES)在目前的临床应用中显示了良好的安全性和有效性<sup>[4-9]</sup>。但是与其他的药物洗脱支架一样,在抑制了平滑肌细胞的迁移、增生及细胞外基质合成及分泌的同时,对内皮细胞的再生也会产生一定的抑制,造成内皮细胞对支架植入部位的覆盖延迟。临床上植入 DES 的患者出现亚急性血栓形成,考虑与支架植入部位的内皮细胞覆盖延迟,从而导致了血小板激活有关。故我们选择了 TAXUS™ 支架作为研究对象,以 NIR 支架作为对照,评价紫杉醇 DES 对内皮细胞再生和血小板激活的影响。NIR 支架是一种曾经广泛应用的裸金属支架( bare metal stent,

BMS),具有良好的支撑力。TAXUS™ 支架是在 Express 支架的基础上由多聚物载体释放紫杉醇的一种 DES,而 Express 支架是在 NIR 支架的基础上改进而来的,与 NIR 支架具有近似的金属覆盖率和支撑力,同时具有较好的柔韧性,更易于通过弯曲的血管段。我们选择的血管段是直血管段,因此这两种支架可比性较强。锁骨下动脉与冠状动脉类似,均为肌性血管。选取的血管段直径为 3 mm,与支架的直径相同,故可以以命名压力范围内的压力释放支架,避免支架不能完全打开或者压力过大对血管造成过度损伤。支架的植入可以导致炎症反应和血小板激活<sup>[10]</sup>。所以同时对实验动物按照临床通行的方法进行抗血小板及抗凝治疗,避免抗血小板治疗不足导致血栓形成。

我们的结果显示,术后 30 d, BMS 植入的血管段内皮覆盖完整,内皮细胞排列整齐,无血小板黏附聚集及血小板激活的征象。TAXUS™ 支架血管段内皮覆盖不完全,部分支架暴露,有大量血小板黏附于内皮,且血小板伸出伪足,提示血小板激活。但是血管造影显示血管通畅,无血栓形成的征象,说明在充分的抗血小板治疗的前提下,可以避免普遍出现的亚急性血栓。但是,目前条件下充分抗血小板治疗不能完全避免临床工作中亚急性血栓的发生,而我们的研究显示的血小板黏附聚集与激活,说明阿司匹林与氯吡格雷的联合应用并不能完全阻断血小板的激活。提示需要寻求与前列腺素环化酶抑制剂和 ADP 受体拮抗剂机制不同的抗血小板治疗。

我们的研究所显示的术后 30 d DES 的内皮覆盖不完全和血小板激活并没有否认 DES 的安全性。因为严格的抗血小板治疗可以避免大部分的亚急性血栓导致的事件。而 BMS 术后完整的内皮覆盖则使我们有理由质疑术后长期使用氯吡格雷达 6 mo 的必要性。同时,对于 DES 完成内皮覆盖时间的研究是必要的,我们目前正进行观察时间更长的 DES 研究。

## 【参考文献】

- [1] 贾国良,李成祥,郭文怡,等. PTCA 结合支架治疗冠心病左心功能不全[J]. 第四军医大学学报, 1999, 20(9): 237-239.  
Jia GL, Li CX, Guo WY, et al. Treatment of left ventricular dysfunction by PTCA and stents[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 1999; 20(9): 237-239.
- [2] 郭文怡,贾国良,李伟杰,等. 心肌梗死 455 例 PCI 后临床疗效观察[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(15): 1419-1421.  
Guo WY, Jia GL, Li WJ, et al. Observation of clinical effectiveness in 455 myocardial infarction patients treated with percutaneous coronary intervention[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2004; 25(15): 1419-1421.

- [3] 曹丰, 贾国良, 郭文怡, 等. 冠状动脉小支架植入术对血小板功能及临床疗效的影响[J]. 第四军医大学学报, 2001, 22(21): 1961-1964.  
Cao F, Jia GL, Guo WY, et al. PTCA and stents implantation activate platelet function in coronary circulation[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2001, 22(21): 1961-1964.
- [4] 李虎, 王海昌, 郭文怡, 等. 紫杉醇慢速释放支架 TAXUS™ 临床应用及 6 个月随访[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2004; 12(5): 11-13.  
Li H, Wang HC, Guo WY, et al. Efficacy and safety of slow release paclitaxel eluting stents[J]. *J Invest Cardiol China* 2004; 12(5): 11-13.
- [5] Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. Vascular responses at proximal and distal edges of paclitaxel-eluting stents: serial intravascular ultrasound analysis from the TAXUS II trial[J]. *Circulation*, 2004; 109: 627-633.
- [6] Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. Six- and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions[J]. *Circulation*, 2003; 107: 38-42.
- [7] Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. Paclitaxel coating reduces in-stent intimal hyperplasia in human coronary arteries: A serial volumetric intravascular ultrasound analysis from the Asian Paclitaxel-Eluting Stent Clinical Trial (ASPECT)[J]. *Circulation*, 2003; 107: 517-520.
- [8] Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. In-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation[J]. *Circulation*, 2003; 107: 559-564.
- [9] Gershlick A, De Scheerder I, Chevalier B, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: The European evaluation of paclitaxel eluting stent (ELUTES) Trial[J]. *Circulation*, 2004; 109: 487-493.
- [10] 李虎, 贾国良, 郭文怡, 等. 不同类型 PTCA 及支架术后外周白细胞黏附分子表达的变化[J]. 第四军医大学学报, 2001; 22(21): 1979-1981.  
Li H, Jia GL, Guo WY, et al. The clinical significance of the change of peripheral leucocytes cell adhere mole CD11b with different type of PTCA and stent implant[J]. *J Fourth Mil Med Univ*, 2001; 22(21): 1979-1981.

编辑 王睿

· 经验交流 · 文章编号 1000-2796(2005)01-0034-01

## 拉米呋啶防治乙肝肝移植患者术后乙肝复发 10 例

刘 锋, 吕 毅, 刘 昌

(西安交通大学第一医院肝胆外科, 陕西 西安 710061)

【关键词】拉米呋啶; 肝移植; 乙肝复发

【中图分类号】R575.2 【文献标识码】B

1 临床资料 我科自 2000-10 至今共行肝移植 51 例, 其中早期 10 例乙肝及其相关性疾病患者肝移植术后仅单用拉米呋啶甚至未坚持使用拉米呋啶。这 10 例肝炎后肝硬化患者均为男性, 年龄 41~50 岁(平均 43.8 岁), 其中 6 例合并肝癌, 1 例合并布加氏综合征。术前 HBsAg 阳性 10 例(100%), HBeAg 阳性 4 例(4/10), HBV-DNA 阳性 3 例(3/10)。3 例术前 2 wk 口服拉米呋啶(100 mg/d)。10 例均在全麻下行原位肝脏移植术, 手术顺利, 术后给予环孢霉素 A(或 FK-506), 强的松等免疫抑制药物。为防止乙肝复发, 患者均自术后第 1 日起自胃管给予拉米呋啶, 拔除胃管后改为口服, 剂量均为 100 mg/d。3 例患者因经济原因出院后未坚持抗病毒治疗。随访 6~18 mo 不等, 术后 2 wk 所有患者 HBsAg 阴性, 抗-HBs 阳性, HBV-DNA 阴性。随访期间口服拉米呋啶组 6 例患者(6/7)和 1 例未口服拉米呋啶的患者(1/3), HbsAg, HbeAg 及 HBV-DNA 阴性, 肝功各指标均大致在正常范围。1 例术前 HBV-DNA  $>7.33 \times 10^9$  拷贝数/I(荧光定量-PCR)的患者, 虽坚持服用拉米呋啶, 但术后 5 mo 复查乙肝系列指标示 HBsAg

和抗-HBe 阳性, 但 HBV-DNA 阴性, 肝功各项指标正常。2 例未服用拉米呋啶的患者分别于术后 5, 7 mo 出现乙肝复发, HBsAg 阳性, 血清转氨酶轻度升高。口服拉米呋啶后 HBsAg 未阴转, 但肝功逐渐趋于正常, HBV-DNA 阴性。

2 讨论 乙型肝炎肝移植后未作预防性治疗者移植后乙肝复发率接近 80%<sup>[1]</sup>, 复发后可迅速进展至肝硬化, 严重影响了患者的长期存活。应用高效价乙肝免疫球蛋白虽然可以减少乙肝复发的危险, 但价格昂贵, 对 HBV-DNA 阳性者效果欠佳, 且亚洲人群长期大剂量应用有 40% 的患者乙肝复发。研究证实: 拉米呋啶能迅速降低或停止 HBV 的复制, 促进 HBeAg 和 HBsAg 血清转换<sup>[2]</sup>。加之肝脏切除已经最大程度的减少了病毒的负荷, 术后立即应用拉米呋啶抑制病毒复制, 使乙肝肝移植患者术后免于乙肝复发成为可能。拉米呋啶组 6/7 患者随访期间未出现乙肝复发。而长期应用拉米呋啶的缺陷是出现 HBV-DNA 聚合酶 YMDD 区的变异, 从而导致变异病毒对此药的敏感性降低致乙肝复发<sup>[3]</sup>。幸运的是拉米呋啶对乙肝复发的患者仍有效。我们的体会是拉米呋啶对乙肝肝移植后预防乙肝复发是安全有效的。在拉米呋啶预防的基础上, 术后乙肝复发可以继续使用拉米呋啶, 并可加大剂量至 150 mg/d 或换用阿德夫韦。

### 【参考文献】

- [1] Gish RG, Imperial JI, Esquivel CO, et al. Ganciclovir treatment of Hepatitis B virus infection[J]. *Gastroenterology*, 1993; 104: 116-123.
- [2] 王春阁, 张 弋. 治疗肝移植术后乙肝复发的药物进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2002; 7(3): 283-285.
- [3] Starkel P, Cicarelli O, Lerut J, et al. Limited lamivudine and long-term hepatitis B immunoglobulin immunoprophylaxis for prevention of hepatitis B recurrence after liver transplantation[J]. *Transplantation*, 2002; 74(3): 408-410.

收稿日期 2004-08-24; 修回日期 2004-11-17

作者简介: 刘 锋(1977-), 男(汉族), 山东省肥城县人。硕士。Tel. (029) 85323626 Email. liufsd@163.com

编辑 王睿