

综述

冠状动脉旁路移植术后桥血管转归及影响因素

李丽、赵强综述, 盖鲁粤审校

摘要 冠状动脉(冠脉)旁路移植术(CABG)仍是复杂冠脉病变主要的治疗方法,但术后桥血管往往有再狭窄或闭塞等病变,桥血管病变也是造成术后缺血症状复发的主要原因,因此综述分析移植血管的病变特征、转归和影响因素,对桥血管病变的防治具有重要的临床指导意义。

关键词 综述;冠状动脉旁路移植术;桥血管病变;转归;影响因素

近年来经皮冠状动脉(冠脉)介入治疗(PCI)已广泛应用于冠心病治疗,适应证不断拓宽,但是 SYNTAX 和 CARDia 等研究结果提示对于复杂的三支血管病变、左主干病变和糖尿病弥漫性病变,PCI 疗效并不优于冠脉旁路移植术(CABG),因此,CABG 仍然是复杂冠脉病变的主要治疗手段。然而在 CABG 术后约有 4%~20% 患者再次出现心肌缺血症状,我们先前的报道中约 8% 的患者因症状复发而再次血管造影检查^[1]。研究表明 CABG 术后症状复发的原因有桥血管病变、血运重建不完全、自体血管病变加重和冠脉新发病变等,其中桥血管病变是造成术后心肌缺血症状复发的主要原因。因此本文拟就 CABG 术后移植血管病变特征、转归及其影响因素进行综述分析,对移植血管病变的防治具有一定的临床指导意义。

1 移植血管病变特征

CABG 术后动脉粥样硬化的病理基础仍然存在,冠脉病变仍可能加重,不同类型移植血管因生理解剖特性的差异而有不同的病理改变。近年来,桥血管的血管重塑在再狭窄发生、发展中的作用日渐受到人们的重视。血管重塑即细胞增殖、迁移以及细胞外基质合成和降解所致的血管壁结构的动态变化过程,血管重塑贯穿于血管重建术后的整个过程。桥血管的病变特征与时间有密切关系。研究表明术后 1 个月内的症状复发通常与桥血管血栓性闭塞有关,如术中损伤血管内膜导致急性血栓形成、移植血管过长扭曲或过短牵拉、不适当的吻合口位置、冠脉靶血管过细以及多发生于内乳动脉(IMA)的 String 现象等;CABG 术后 1 个月至 1 年桥血管病变主要是移植血管内膜及中层增厚,且主要发生在静脉桥血管;1 年以后移植血管内膜增厚停止,但出现粥样硬化;3 年后则多为桥血管广泛的粥样硬化以及合并存在的血栓、溃疡等病理变化^[2-5]。

2 各类移植血管生理特点及转归情况

目前可用来移植的动脉血管有 IMA、桡动脉(RA)、胃网膜右动脉和腹壁下动脉,常用的有 IMA 和 RA。IMA 为弹性血管,其管壁弹力层多而平滑肌细胞成分很少,对管壁缺

血的耐受性很强,致密的内弹力层是阻止平滑肌细胞迁移的重要屏障,可以防止管壁内膜增生的发展;IMA 对血管壁滋养血管的依赖性也不如肌性动脉强,所以低氧缺血条件下不容易发生痉挛^[6]。因此,IMA 具有动脉粥样硬化发生率低和晚期通畅率高的特点。RA 为肌性动脉,其管壁比冠脉、IMA 均厚,中膜弹性纤维少,而平滑肌细胞则多,管壁可以承受较高压力,动脉粥样硬化发生率低;但它对滋养血管的依赖性则强,因此低氧缺血时易发生痉挛^[7]。动脉桥的优点是较少发生粥样硬化,其管径可以根据血流量而进行自身调节,因此远期通畅率也高。

IMA 原位移植术后 10 年仍能保持 85%~98% 的通畅率^[8,9]。IMA 桥病变常发生于远端吻合口,其次是体部,主要与手术技术有关,如吻合口狭窄、左内乳动脉(LIMA)过细或形成夹层等;吻合口后狭窄也是导致术后 IMA 桥缺血的常见原因。有报道 LIMA 桥在 CABG 术后产生“线样征”(string sign phenomenon),一般认为是靶血管的狭窄较轻、LIMA 细小或血管痉挛等因素引起,当 LIMA 血流竞争不过自体冠脉血流时表现为 LIMA 纤细、血流缓慢,不能有效供血心肌组织,甚至可以导致桥血管闭塞。这也很可能是 LIMA 桥中远期闭塞的重要原因,而动脉硬化在 LIMA 往往少见^[2]。

静脉桥血管可以采用大隐静脉(SV)和小隐静脉,其中 SV 是目前最常用的 SV 搭桥血管(SVG)。静脉血管为容量血管,管壁薄,中层平滑肌少而结缔组织多,弹性差。SV 在移植后,突然承受较高的动脉压力,血管过度扩张而引起管壁损伤,导致内皮结构和功能的变化。急性血栓形成、内膜增生和动脉硬化进展是 SVG 失败的主要原因^[3]。

静脉桥血管到发现时大多已闭塞,发现狭窄的机会较少。术后早期(1 个月内)、中期(1~12 个月内)SV 桥血管失败主要是因为血栓形成、技术操作和内膜增生所致;晚期(12 个月以上)SVG 失败主要是由于血管粥样硬化,血小板不断黏附聚集,平滑肌细胞增生,最后脂质嵌入病灶而形成。静脉移植血管粥样硬化病变多为弥漫性向心性病变,纤维帽极薄,斑块破裂的危险更大,更易导致远端血管栓塞病变^[4,5]。

作者单位:151022 广东省广州市,暨南大学医学院附属广州红十字会医院 心血管内科(李丽、赵强);中国人民解放军总医院 心血管内科(盖鲁粤)

作者简介:李丽 主任医师 博士 主要从事冠心病的临床与研究 Email:lilygs@126.com 通讯作者:盖鲁粤 Email:luyuegai301@126.com
中图分类号:R541.4 文献标识码:A 文章编号:1000-3614(2016)10-1028-04 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.10.019

资料显示, CABG 术后 1 年 13.6% 的 SVG 完全闭塞, 而 RA 桥闭塞率仅 8.2% ($P=0.009$)^[10]; 12% 的 SVG 闭塞发生在 CABG 术后 6 个月内, 其中 3.4% 的闭塞发生在最初 2~3 周^[3]; CABG 术后 10 年 SVG 通畅率为 61%, 而 LIMA 通畅率为 85%^[8, 11]。

一般来说, 序贯桥有利于提高桥血管中远期的通畅率, 其效果优于单支桥。Farsak 等^[12]对 509 例 CABG 术后患者平均随访 55.4 个月, 结果发现无论是桥血管通畅率 (86.6% vs. 69.6%, $P=0.0001$) 还是吻合口通畅率 (80.6% vs. 69.6%, $P=0.0001$), 序贯桥均明显高于单支桥, 而且这种趋势在自体冠脉血管管径越小时越明显。这可能是因为序贯桥吻合口较多, 移植血管阻力小而竞争血流少, 前向血流就好, 所以通畅率高。

3 移植血管病变的影响因素

目前研究资料显示影响 CABG 术后桥血管病变的因素主要有以下几个方面:

3.1 冠心病的临床危险因素

高血压、2 型糖尿病、高脂血症、吸烟早已被证实为冠心病的危险因素, 但其对移植血管影响的报道目前不甚一致。一些研究显示上述危险因素 (尤其是高脂血症) 会促进静脉桥的内膜增生和动脉硬化, 降低桥血管晚期通畅率, 但对早期通畅率和动脉桥可能影响不大^[13]。高脂血症是 CABG 术后移植血管发生粥样硬化的主要危险因素^[14]。一项多中心、随机研究首次证实强化他汀治疗显著延缓静脉桥血管粥样硬化进展^[15]。TNT 研究对于 CABG 患者的事后分析显示, 阿托伐他汀 80 mg/d 组平均低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平为 79 mg/dl, 而 10 mg/d 组控制平均 LDL-C 为 101 mg/dl。与 10 mg/d 组比较, 阿托伐他汀 80 mg/d 显著降低主要心血管事件发生率 27%、再次血运重建率 30%^[16]。但 Quin 等^[17]的研究结果显示, LDL-C<100 mg/dl 并未进一步降低急性心肌梗死、再次血运重建或桥血管闭塞的发生率。POST-CABG 研究分析显示, 强化他汀独立于降脂的抗氧化、抗炎等多效性作用, 延缓静脉桥血管粥样硬化进展^[18]。糖尿病是冠心病的等危症, 接受多支冠脉血运重建治疗的患者中约 25% 患糖尿病^[19], 而糖代谢异常能够诱发加重动脉粥样硬化过程。对于糖尿病患者的不同桥血管, 多中心、随机的 RAPS 研究结果显示, 与 SV 比较, RA 在 CABG 术后 1 年 (8.2% vs. 13.6%, $P=0.009$)^[20]、5 年以上 (8.9% vs. 18.6%, $P=0.002$)^[21]的血管完全闭塞率显著降低。RAPS 研究平均随访 7.7 年的结果同样显示, 糖尿病患者 RA 血管完全闭塞率显著低于 SV (4.8% vs. 25.3%, $P=0.004$)^[22]。吸烟是 CABG 术后再次手术独立的危险因素^[23]。吸烟导致 SV 桥血管基质金属蛋白酶 (MMP)-2 和 MMP-9 表达增加; 且戒烟 12 个月以上仍不能降至正常水平^[24]。目前尚无明确证据证明高血压和血压控制欠佳是 CABG 术后移植血管闭塞独立的危险因素。

3.2 移植血管自身因素

已有大量临床研究显示 CABG 术后动脉桥血管的中远期通畅率明显高于静脉桥血管, 其中以 LIMA 最为明显。因此优先选择动脉血管搭桥已经成为 CABG 的一个趋势, 全动脉化 (TACR) 已经成为 CABG 一种重要术式, 患者长期预后好^[25]。冠脉杂交技术 (HCR) 是利用 IMA 远期通畅率高的优势, 行 LIMA 到左前降支 (LAD) 的外科搭桥手术; 同

时为了避免 CABG 中冠脉血管暴露欠佳和其他桥血管通畅率低的缺点, 对其余血管进行 PCI 术。与传统 CABG 相比较, 接受 HCR 的患者院内再次手术、肾功能不全、机械通气时间延长及手术部位感染的复合事件的发生率显著降低 ($P=0.005$), 需要输血的发生率显著降低 ($P<0.001$), 胸腔引流量显著减少 ($P<0.001$) 及术后住院时间显著缩短 ($P=0.001$); 随访 3 年, 死亡率无显著差异^[26]。CABG 术中为减少心肌缺血再灌注损伤、缩小胸部切口, 也可应用不停跳技术和微创搭桥技术。

3.3 自体冠脉因素

文献报道靶血管的狭窄程度与移植血管的通畅率有密切的关系, 靶血管狭窄程度重者桥血管远期通畅率反而高。Sabik 等^[27]研究显示 LAD 的狭窄程度为 50%、70% 和 90% 时, 其桥血管 5 年通畅率分别为 92%、95% 和 97%; 对角支狭窄程度为 50%、70% 和 90% 时, 5 年通畅率分别为 88%、92% 和 98%; 危险因素分析显示, 冠脉近端狭窄的严重程度与 IMA 桥血管闭塞率负相关 ($P<0.0001$)。Berger 等^[28]研究显示 CABG 术后 IMA 桥血管闭塞组术前 LAD 较桥血管正常组更狭窄 [$(73 \pm 25)\%$ vs. $(84 \pm 16)\%$, $P<0.0001$]。可能是因为靶血管狭窄程度重者, 移植血管的竞争血流小而前向血流量增大, 内膜增生的程度就轻, 远期通畅率则高。移植血管的通畅与靶血管的吻合位置也有一定的关系, 目前已有研究显示移植血管远端吻合于 LAD 的通畅率最高, 吻合于右冠近段的通畅率最低^[29]。Goldman 等^[8]的研究表明 SVG 移植到 LAD、左回旋支和右冠脉, 其 10 年通畅率分别为 69%、58% 和 56%; LIMA 移植到 LAD、对角支和钝缘支的 10 年通畅率分别为 97.2%、96.4% 和 91.0%。Pereg 等^[30]的研究入选 388 例 CABG 患者, 其中至少 1 条冠脉慢性完全闭塞病变 (CTO) 者 240 例 (305 条闭塞血管), 术后 1 年的结果发现, 与 CABG 前冠脉狭窄 <90% 的病变比较, 狭窄 >90% 的病变新 CTO 的发生率升高了 5 倍 (45.5% vs. 9.5%, $P<0.001$)。LIMA 移植到 LAD 新 CTO 的发生率较低。Goldman 等^[8]研究显示靶血管直径也是影响桥血管通畅率的因素之一, 直径 >2.0 mm 者 SVG 通畅率明显优于直径 ≤ 2.0 mm 者 (88% vs. 55%, $P=0.001$)。Berger 等^[28]也证实靶血管直径是 IMA 桥血管通畅率独立的危险因素。

此外, 手术术式的选择对移植血管的远期通畅率也有影响。就体外循环与非体外循环下 CABG 术后桥血管病变的报道结果不甚一致, 多中心随机 ROOBY 研究^[31]显示, 经 1 年的随访非体外循环 CABG (off-pump CABG, OPCABG) 组桥血管病变发生率明显高于体外循环 CABG (on-pump CABG, ONCABG) 组 (17.8% vs. 12.2%, $P<0.001$), 复合终点事件的发生率也显著升高 (9.9% vs. 7.4%, $P=0.04$)。但近期另两项全球多中心、随机研究 (CORONARY、GOPCABE) 显示, 对于有经验的术者, ONCABG 或 OPCABG 对 30 天、1 年临床终点均无显著影响^[32, 33]。Carmona 等^[34]的研究结果显示, 与 ONCABG 比较, OPCABG 显著缩短重症监护病房 (ICU) 停留时间和住院时间, 显著减低心血管、神经系统、呼吸系统及肾脏并发症的发生; 但对院内死亡率 (2.8% vs. 3.8%, $P=0.21$) 及远期全因死亡率 (12.3% vs. 12.9%, $P=0.42$) 无显著影响。

4 移植血管病变的防治

移植血管病变的治疗有药物、介入和再次手术等方法。

如症状不严重,可采用药物治疗。二次外科手术(reoperative CABG, re-CABG)危险性增高 2~3 倍,死亡率和并发症都明显高于第一次手术^[35]。随着外科手术技术、麻醉管理、体外循环及 ICU 管理水平的提高, re-CABG 的预后有所改善的趋势。Alexiou 等^[36]的研究中,经 3 年的随访, re-CABG 较药物或 PCI 有降低不良心血管事件(死亡、心肌梗死、再次血运重建)发生的趋势(13.2% vs. 36.0% vs. 34.0%, $P=0.05$);较药物或 PCI 均显著改善心绞痛 CCS 分级。LIMA 桥和 SV 桥狭窄均可采用介入治疗。对于 CABG 后早期出现缺血患者,若技术上可行,二次手术优先考虑 PCI;PCI 应首选治疗自身血管或 IMA 桥,而不选择治疗新近堵塞的隐静脉桥。对于疾病进展,晚期搭桥失败的患者,若技术上可行,优先考虑 PCI^[37, 38]。与股动脉径路比较,经桡动脉介入治疗静脉桥血管病变血管径路的并发症明显减少^[39]。张沛等^[40]的研究结果显示, LIMA 桥血管病变药物洗脱支架治疗的长期结果安全有效,且与自身血管治疗的结果相当。re-CABG 中应尽可能选择动脉材料,强调动脉化包括双侧 IMA 的使用和完全性再血管化^[41, 42]。此外,基因治疗对预防移植血管病变有广阔的前景,可以通过体外桥血管基因转染和反义基因等技术抑制平滑肌细胞的增殖迁移,进而有效预防桥血管再狭窄发生。

总之, CABG 术后桥血管病变比较常见,是造成术后心肌缺血症状复发的主要原因,但根据桥血管的不同特征,采取对应的预防和处理措施,有利于改善 CABG 术后桥血管的远期预后,提高冠心病患者的生活质量。

参考文献

- [1] 李丽, 盖鲁粤, 杨庭树, 等. 冠状动脉搭桥术后症状复发患者的血管造影特征和缺血原因分析. 中国循环杂志, 2005, 20: 328-331.
- [2] Kolozsvari R, Galajda Z, Ungvari T, et al. Various clinical scenarios leading to development of the string sign of the internal thoracic artery after coronary bypass surgery: the role of competitive flow, a case series. J Cardiothorac Surg, 2012, 7: 12.
- [3] Harskamp RE, Lopes RD, Baisden CE, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: pathophysiology, management, and future directions. Ann Surg, 2013, 257: 824-833.
- [4] Parang P, Arora R. Coronary vein graft disease: pathogenesis and prevention. Can J Cardiol, 2009, 25: e57-e62.
- [5] Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. Circulation, 2014, 130: 1445-1451.
- [6] He GW, Taggart DP. Spasm in arterial grafts in coronary artery bypass grafting surgery. Ann Thorac Surg, 2016, 101: 1222-1229. e1229.
- [7] Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Apostolakis E. Radial artery as graft for coronary artery bypass surgery: Advantages and disadvantages for its usage focused on structural and biological characteristics. J Cardiol, 2014, 63: 321-328.
- [8] Goldman S, Zadina K, Moritz T, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. J Am Coll Cardiol, 2004, 44: 2149-2156.
- [9] Di Mauro M, Iacò AL, Contini M, et al. Reoperative coronary artery bypass grafting: analysis of early and late outcomes. Ann Thorac Surg, 2005, 79: 81-87.
- [10] Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. N Engl J Med, 2004, 351: 2302-2309.
- [11] Goldman S, Sethi GK, Holman W, et al. Radial artery grafts vs saphenous vein grafts in coronary artery bypass surgery: a randomized trial. JAMA, 2011, 305: 167-174.
- [12] Farsak B, Tokmakoglu H, Kandemir O, et al. Angiographic assessment of sequential and individual coronary artery bypass grafting. J Card Surg, 2003, 18: 524-529; discussion 530-531.
- [13] Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. Circulation, 1998, 97: 916-931.
- [14] Quin JA, Hattler B, Bishawi M, et al. Impact of lipid-lowering medications and low-density lipoprotein levels on 1-year clinical outcomes after coronary artery bypass grafting. J Am Coll Surg, 2013, 217: 452-460.
- [15] Margaritis M, Antoniadou C. Statins in coronary artery bypass grafting surgery: lipid lowering and beyond. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2012, 10: 5-8.
- [16] Shah SJ, Waters DD, Barter P, et al. Intensive lipid-lowering with atorvastatin for secondary prevention in patients after coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol, 2008, 51: 1938-1943.
- [17] Quin JA, Hattler B, Bishawi M, et al. Impact of lipid-lowering medications and low-density lipoprotein levels on 1-year clinical outcomes after coronary artery bypass grafting. J Am Coll Surg, 2013, 217: 452-460.
- [18] Domanski M, Tian X, Fleg J, et al. Pleiotropic effect of lovastatin, with and without cholestyramine, in the post coronary artery bypass graft (Post CABG) trial. Am J Cardiol, 2008, 102: 1023-1027.
- [19] Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation, 2014, 129: 399-410.
- [20] Desai ND, Cohen EA, Naylor CD, et al. A randomized comparison of radial-artery and saphenous-vein coronary bypass grafts. N Engl J Med, 2004, 351: 2302-2309.
- [21] Deb S, Cohen EA, Singh SK, et al. Radial artery and saphenous vein patency more than 5 years after coronary artery bypass surgery: results from RAPS (Radial Artery Patency Study). J Am Coll Cardiol, 2012, 60: 28-35.
- [22] Deb S, Singh SK, Moussa F, et al. The long-term impact of diabetes on graft patency after coronary artery bypass grafting surgery: a substudy of the multicenter Radial Artery Patency Study. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014, 148: 1246-1253.
- [23] Inci S, Arslan S, Bakirci EM, et al. Predictors of reintervention after coronary artery bypass grafting. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18: 66-70.
- [24] Yongxin S, Wenjun D, Qiang W, et al. Heavy smoking before coronary surgical procedures affects the native matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 gene expression in saphenous vein conduits. Ann Thorac Surg, 2013, 95: 55-61.
- [25] Fleissner F, Engelke H, Rojas-Hernandez S, et al. Long-term follow-up of total arterial revascularization with left internal thoracic artery and radial artery T-grafts: survival, cardiac morbidity and quality of life. Eur J Cardiothorac Surg, 2015 Sep 15. pii: e27289.
- [26] Harskamp RE, Vassiliades TA, Mehta RH, et al. Comparative effectiveness of hybrid coronary revascularization vs coronary artery