

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.08.015

# 血流剪切力对支架内新生动脉粥样硬化形成的影响\*

谢祖龙<sup>1</sup> 房 炎<sup>2</sup> 王学懂<sup>2</sup> 田进伟<sup>2</sup> 杜华安<sup>1△</sup> 于 波<sup>2△</sup>

(1 重庆医科大学附属第二医院心血管内科 重庆 400010;2 哈尔滨医科大学附属第二医院心血管内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要目的:**探讨血流剪切力对支架内新生粥样硬化斑块形成的影响。**方法:**在6只新西兰白兔右髂动脉植入金属裸支架,术后高脂喂养8周。将支架按长度均等分为近中远3段,应用多普勒超声测量各支架段血管的血流速度和血管内径,根据Poiseuille定律计算出术后即刻及术后8周时各支架段的平均血流剪切力。应用光学相干断层成像技术(optical coherence tomography,OCT)检测术后8周支架内新生内膜的生长情况及特性。**结果:**成功建立支架内斑块动物模型。术后即刻近中远支架段的血流剪切力分别为 $4.25 \pm 0.92$ ,  $2.49 \pm 1.07$ ,  $1.67 \pm 0.49$ Pa ( $P < 0.05$ );术后8周近中远支架段血流剪切力分别为 $20.40 \pm 6.07$ ,  $11.09 \pm 1.74$ ,  $7.97 \pm 0.26$ Pa ( $P < 0.05$ ),均较术后即刻明显升高 ( $P < 0.001$ );术后8周近中远支架段的内膜异质性发生率分别为86.67%, 53.33%, 41.12% ( $P < 0.05$ );术后8周近中远支架段OCT检测的富含脂质斑块的发生率分别为53.3%, 20%, 0% ( $P < 0.05$ )。**结论:**支架内新生粥样硬化斑块的发生可能与较高的血流剪切力相关。

**关键词:**支架内斑块; 血流剪切力; 光学相干断层成像; 超声

**中图分类号:**R-33; R543.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)08-1479-05

## Effect of Shear Stress on the Formation of In-stent Neoatherosclerosis\*

XIE Zu-long<sup>1</sup>, FANG Yan<sup>2</sup>, WANG Xue-dong<sup>2</sup>, TIAN Jin-wei<sup>2</sup>, DU Hua-an<sup>1△</sup>, YU Bo<sup>2△</sup>

(1 Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China;

2 Department of Cardiology, The Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT Objective:** To study the impact of shear stress on the formation of in-stent neoatherosclerosis. **Methods:** The bare-metal stents were implanted in the right iliac arteries of 6 New Zealand White rabbits, which were then fed with a high-fat diet for additional 8 weeks. Each implanted stent was equally divided into 3 segments and the blood flow velocity and blood vessel diameter was measured with Doppler ultrasound. The average shear stress forces were calculated immediately after and 8 weeks after stent implantation according to Poiseuille's law. The characteristics of in-stent neointima 8 weeks after stent implantation were evaluated using optical coherence tomography. **Results:** An experimental animal model of in-stent neoatherosclerosis was successfully established. Shear stress forces of the proximal-, middle- and distal-stent segments were  $4.25 \pm 0.92$ ,  $2.49 \pm 1.07$ ,  $1.67 \pm 0.49$ Pa ( $P < 0.05$ ) immediately after stent implantation, which significantly increased to  $20.40 \pm 6.07$ ,  $11.09 \pm 1.74$ ,  $7.97 \pm 0.26$ Pa respectively ( $P < 0.05$ ) after 8 weeks (the differences between baseline and follow-up, all  $P < 0.001$ ). The incidence of neointima heterogeneity of proximal-, middle-, distal-stent segments 8 weeks after stent implantation were 86.67%, 53.33%, 41.12% ( $P < 0.05$ ) and the occurrences of in-stent neoatherosclerosis of the 3 segments were 53.3%, 20%, 0% respectively ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** These data suggests that the formation of in-stent neoatherosclerosis may be associated with higher shear stress.

**Key words:** In-stent neoatherosclerosis; Shear stress; Optical coherence tomography; Doppler ultrasound

**Chinese Library Classification(CLC):** R-33; R543.3 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2018)08-1479-05

## 前言

经皮冠状动脉内支架植入术已经成为冠心病的主要治疗手段,而支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)和支架内血栓形成(stent thrombosis, ST)是支架植入术后需要面临的重大挑战。合并其他疾病、抗血小板治疗不充分、支架植入后引起的组织损伤、支架贴壁不良及膨胀不完全等均有可能会导致ISR和

ST 的发生<sup>[1,2]</sup>。目前,越来越多的研究结果提示支架内新生动脉粥样硬化(in-stent neoatherosclerosis, ISNA)的发生是导致支架植入术后 ISR 和 ST 的重要原因<sup>[3,4]</sup>。不同于传统的动脉粥样硬化,支架内新生动脉粥样硬化的进展较为迅速,金属裸支架植入后900天可见泡沫细胞聚集,5年后即可出现薄帽纤维粥样斑块和支架内斑块破裂等斑块不稳定的特征<sup>[5,6]</sup>。

支架植入后新生动脉粥样硬化发生及快速进展的确切机

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571749; 81330033)

作者简介:谢祖龙(1989-),男,博士,医师,主要研究方向:动脉粥样硬化,E-mail: xiezulong1989@163.com

△ 通讯作者:于波(1962-),男,博士研究生导师,教授,主要研究方向:冠心病介入诊治及冠脉影像学研究,E-mail: dryubo\_hmu@163.com;

杜华安(1983-),男,主治医师,主要研究方向:冠心病介入诊治,E-mail: duhuaan20@126.com

(收稿日期:2017-12-05 接受日期:2017-12-25)

制尚不明确,目前认为其主要与支架植入血管段的内皮缺失或功能不全有关<sup>[7]</sup>。另外,支架植入后可导致局部的血流剪切力(shear stress, SS)发生变化,进而影响血管的愈合,增加ISR和ST的发生风险<sup>[8]</sup>。

血流剪切力在动脉粥样硬化的发生及发展中发挥着重要的作用<sup>[9-11]</sup>,近年来支架内新生动脉粥样硬化的临床意义逐渐引起人们的重视,而目前局部血流剪切力在新生动脉粥样硬化发生发展中的作用尚不明确。因此,本研究旨在联合应用多普勒超声和光学相干断层成像技术(optical coherence tomography,OCT)评价血流剪切力对于支架内新生动脉粥样硬化形成的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

选择健康雄性新西兰大白兔6只,4月龄,体重2.6-3.0kg。实验前1周为适应环境期,给予普通饲料喂养,实验前1天禁食12小时,然后通过耳缘静脉取血。之后给予高脂饲料(1%高脂饲料,由哈尔滨医科大学附属第二医院实验动物中心配制)喂养1周。实施介入手术前1天称重、耳缘静脉取血、饲喂100mg阿司匹林,术前8小时禁食水。

### 1.2 兔髂动脉支架植入术

术前首先给予肌注氯胺酮(12 mg/kg)、耳缘静脉注射3%戊巴比妥(30 mg/kg)麻醉动物,固定于兔台上,备皮、消毒皮肤。逐层分离并暴露右侧颈总动脉,通过颈动脉置入6F导管鞘至腹主动脉后行左、右髂动脉造影,给予肝素(100IU/kg),根据造影情况选择合适型号的金属裸支架于右侧髂动脉植入,5分钟后再次造影以确保髂动脉管腔通畅,送入OCT成像导丝至髂动脉支架远端5 mm,以3 mm/s的速度回撤导丝对支架段行OCT检查,并存储OCT图像。手术结束后结扎颈动脉并逐层缝合肌层、皮下组织和皮肤。术后前3天给予肌注青霉素(80万单位/日)预防感染,同时给予阿司匹林(100 mg/日)至实验结束。术后前4天给予普通饲料喂养,继而改为高脂饲料。术后4周、8周行耳缘静脉取血,术后8周于麻醉状态下行OCT检查。

### 1.3 OCT图像分析

OCT图像数据分析由两个独立工作的专业检测人员完成。分析过程中每隔1 mm选取1个横截面图像进行分析。新生内膜的OCT图像表现为管腔边缘和支架小梁之间的组织。支架内新生内膜的异质性在OCT影像上的特点为光学信号不

均一,存在局部过暗或过亮的区域,分层特征明显,内膜有微通道存在以及管腔形态不规则。脂质池为性质均匀但与周围边界不清的弱信号区,纤维帽为覆盖于弱信号区上的强信号带。富含脂质斑块定义为脂质分布区域超过180°。薄帽纤维粥样斑块指纤维帽厚度≤65 μm的富含脂质斑块。OCT图像定量指标包括:支架面积、管腔面积、内膜面积、内膜厚度以及支架长度。

### 1.4 多普勒超声评价血流剪切力

分别于术后即刻和术后8周行髂动脉多普勒超声检查,在髂动脉分叉处沿髂动脉走形不断调整探头角度和切面以获得清晰图像。待获取清晰的支架长轴图像后,采用脉冲多普勒模式,采取支架的近端、远端和中点共3个检测点分别检测血流动力学指标(收缩期峰值流速Vs、舒张期血流速度Vd、阻力指数RI)。然后启用M超声,测量血管前后壁两新生内膜之间的垂直距离,即为管腔内径Dr。根据泊肃叶定律计算血流剪切力( $\tau$  m)的公式如下: $\tau = \eta \times 4 \times V/D$ ,其中 $\eta$ 为血液粘滞度,V为血流速度,D为舒张末期血管内径。 $\eta$ 取0.0035Pa×S,支架段管腔内径不随心动周期改变,D为Dr,V取收缩期峰值流速Vs。

### 1.5 病理学检测

复查结束后,处死实验动物。肝素生理盐水灌流5 min后快速分离支架血管段,然后用10%中性福尔马林固定标本,经过脱水、透明处理、包埋、固定后,将标本切成100 μm的薄片,进行苏木素-伊红(hematoxylin and eosin,HE)染色。

### 1.6 统计学分析

统计分析采用SPSS19.0软件进行,计量资料以均数±标准差表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用SNK-q检验,以P<0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 高脂喂养不同时间后血脂水平的变化

如表1所示,高脂饲料喂养1周后,兔总胆固醇(total cholesterol,TC)水平和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)水平即明显高于基线时(P<0.01),且随着高脂喂养周数的增加,TC和LDL-C水平进一步增高。高脂喂养9周后,兔血脂水平已显著高于基线时的水平(P<0.001)。

### 2.2 不同支架段术后不同时点血流动力学指标的比较

如表2所示,术后即刻不同支架段(近段、中段、远段)的收

表1 血脂检测结果

Table 1 Results of lipid profiles

Weeks	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
0	0.83±0.25	1.23±0.68	1.05±0.59	0.41±0.23
1	1.71±1.09	10.92±2.54*	0.94±0.37	5.89±2.43*
5	1.42±1.50	28.76±8.58 <sup>a</sup>	1.21±0.30	9.71±3.32 <sup>a</sup>
9	2.79±2.47	33.66±6.57 <sup>▲</sup>	1.18±0.50	14.20±4.95 <sup>▲</sup>

Note: \*P<0.01 vs. Baseline; <sup>a</sup>P<0.05 vs. 1st Week; <sup>▲</sup>P<0.001 vs. Baseline

TG, triglyceride; TC, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

缩期峰值血流速度 (Vs) 分别为  $42.47 \pm 8.24$ 、 $24.91 \pm 9.57$  和  $16.73 \pm 4.42$  cm/s ( $P < 0.001$ )，阻力指数 (RI) 分别为  $0.84 \pm 0.05$ 、 $0.83 \pm 0.03$  和  $0.74 \pm 0.06$  ( $P = 0.005$ ) 平均血流剪切力 (SS)

分别为  $4.25 \pm 0.82$ 、 $2.49 \pm 0.96$  和  $1.67 \pm 0.44$  pa ( $p < 0.001$ )。图 1 所示为典型的超声测量图像。

表 2 术后即刻不同支架段血流动力学指标比较  
Table 2 Hemodynamics parameters immediately after stent implantation

	Vs, cm/s	Vd, cm/s	RI	Dr, cm	SS, Pa
Proximal	$42.47 \pm 8.24$	$6.63 \pm 2.72$	$0.84 \pm 0.05$	$0.210 \pm 0.019$	$4.25 \pm 0.82$
Middle	$24.91 \pm 9.57$	$4.18 \pm 1.39$	$0.83 \pm 0.03$	$0.207 \pm 0.023$	$2.49 \pm 0.96$
Distal	$16.73 \pm 4.42$	$4.18 \pm 0.28$	$0.74 \pm 0.06$	$0.184 \pm 0.057$	$1.67 \pm 0.44$
P value	$<0.001$	0.045	0.005	0.435	$<0.001$

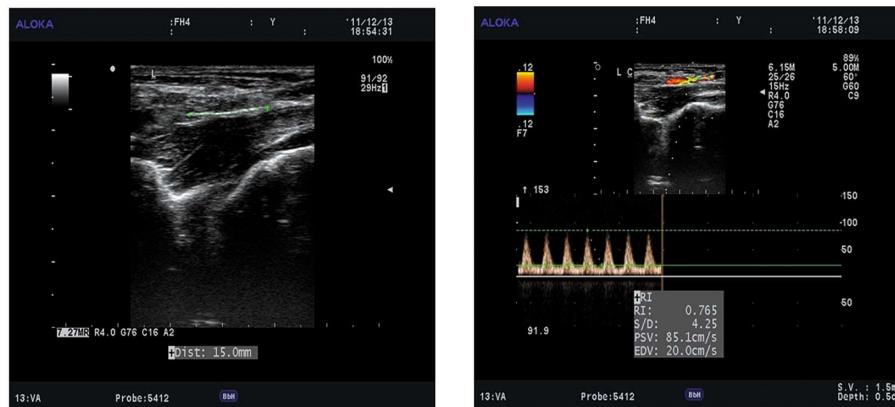


图 1 彩色多普勒超声测量支架内血流速度示意图(左图中绿线部分代表支架段血管,右图显示术后 8 周时支架中段的血流速度的测量)

Fig.1 Representative doppler images of blood flow in the stent segment

Note: Green dotted line (left) indicates the stent segment; Image on the right shows blood velocity in the stent segment 8 weeks after operation.

支架植入术后 8 周应用多普勒超声复查相应血流动力学指标,结果见表 3。支架植入 8 周后近、中、远支架段的收缩期峰值血流速度 (Vs) 和舒张期血流速度 (Vd) 组间比较差异明显 ( $P < 0.001$  和  $P < 0.001$ )。各支架段的阻力指数 (RI) 也表现出显著差异 ( $P = 0.001$ )。另外,各个支架段血管的平均血流剪切力分别为  $20.40 \pm 5.43$ 、 $11.09 \pm 1.56$  和  $7.97 \pm 0.23$  pa ( $P < 0.001$ )。各支架段在不同时间点(术后即刻和术后 8 周)的 Vs、Vd 值有较

大变化。8 周时,近、中、远支架段的收缩期峰值流速 (Vs) 均较术后即刻显著增加 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$  和  $P = 0.001$ ), 舒张期血流速度 (Vd) 也较术后即刻明显增加 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$  和  $P = 0.002$ )。此外,如表 4 所示,术后 8 周时,各支架段的血流剪切力均较术后即刻显著增加 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.001$  和  $P < 0.001$ )。

表 3 术后 8 周不同支架段血流动力学指标比较

Table 3 Comparison of the hemodynamics parameters at 8 weeks after operation

	Vs, cm/s	Vd, cm/s	RI	Dr, cm	SS, Pa
Proximal	$116.67 \pm 17.34$	$24.63 \pm 4.06$	$0.79 \pm 0.27$	$0.08 \pm 0.02$	$20.40 \pm 5.43$
Middle	$70.63 \pm 14.01$	$12.53 \pm 3.09$	$0.82 \pm 0.04$	$0.09 \pm 0.02$	$11.09 \pm 1.56$
Distal	$46.23 \pm 13.87$	$12.93 \pm 5.14$	$0.73 \pm 0.04$	$0.08 \pm 0.02$	$7.97 \pm 0.23$
P value	$<0.001$	$<0.001$	0.001	0.77	$<0.001$

表 4 各支架段不同时间点血流剪切力的比较

Table 4 Comparison of the shear stress of stent segments between different time points

	SS in the proximal, Pa	SS in the middle, Pa	SS in the distal, Pa
Post-intervention	$4.25 \pm 0.82$	$2.49 \pm 0.96$	$1.67 \pm 0.44$
8-week Follow-up	$20.40 \pm 5.43$	$11.09 \pm 1.56$	$7.97 \pm 0.23$
P value	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$

### 2.3 OCT 结果

如表 5 所示, 支架近段、支架中段和支架远段支架面积 ( $4.12 \pm 1.09$ ,  $3.93 \pm 1.33$  和  $3.62 \pm 1.27 \text{ mm}^2$ )、管腔面积 ( $2.37 \pm 1.16$ ,  $2.66 \pm 1.21$  和  $2.41 \pm 1.67 \text{ mm}^2$ ) 以及平均内膜厚度 ( $0.31 \pm 0.61$ ,  $0.21 \pm 0.02$  和  $0.29 \pm 0.15 \text{ mm}$ ) 均无显著差异。支架近段共测量 30 个截面, 表现为支架内新生粥样硬化特征的有 16 个截面 (53.33%), 表现为新生内膜异质性的有 26 个截面 (86.67%)。

支架中段共测量 30 个截面, 表现为支架内新生粥样硬化特征的有 6 个截面 (20%), 表现为新生内膜异质性的有 16 个截面 (53.33%)。支架远段共测量 34 个截面, 表现为支架内新生粥样硬化特征的有 1 个截面 (2.94%), 表现为新生内膜异质性的有 14 个截面 (41.42%)。支架内新生粥样硬化及新生内膜异质性的发生率在近、中、远支架段之间的差异有统计学意义 (均为  $P < 0.05$ )。支架内新生粥样硬化的典型 OCT 图像如图 2 所示。

表 5 术后 8 周时的 OCT 信息

Table 5 OCT data at 8-week after operation

	Proximal	Middle	Distal	P value
Number of cross-section, n	30	30	34	
Cross-section with ISNA, n(n%)	16(53.33%)	6(20%)	1(2.94%)	<0.05
Cross-section with heterogeneity, n(n%)	26(86.67%)	16(53.33%)	14(41.42%)	<0.05
Stent area, $\text{mm}^2$	$4.12 \pm 1.09$	$3.93 \pm 1.33$	$3.62 \pm 1.27$	0.782
Lumen area, $\text{mm}^2$	$2.37 \pm 1.16$	$2.66 \pm 1.21$	$2.41 \pm 1.67$	0.896
Neointimal thickness, mm	$0.31 \pm 0.61$	$0.21 \pm 0.02$	$0.29 \pm 0.15$	0.177

ISNA: in-stent neatherosclerosis.

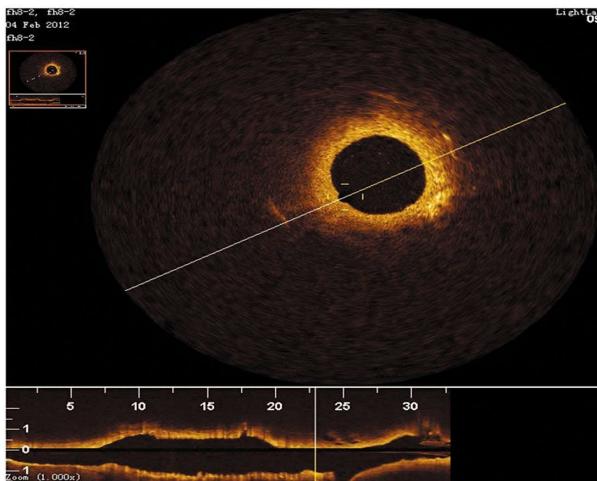


图 2 支架内斑块的 OCT 图像

Fig.2 Representative OCT image of ISNA

### 2.4 病理结果

图 3 所示为与图 2 中 OCT 图像相对应的病理切片在光镜下的图像。支架内新生内膜明显增生且呈不均匀增生, 新生内

膜面积大于 1/2 支架面积。支架小梁周围的新生内膜内可见大量富含脂质的泡沫细胞聚集以及脂质成分的堆积。新生内膜的近管腔面还可见巨噬细胞的粘附。近管腔面的内膜主要由增生的平滑肌细胞构成。通过与相应的 OCT 图像进行对比, 发现 OCT 图像能良好地识别支架内新生粥样硬化并反映其主要的病理学特征。

### 3 讨论

彩色多普勒超声能够准确测量活体内血管的血流速度、血管内径, 应用多普勒超声, 根据泊肃叶定律的公式即可计算血流剪切力的大小。采用彩色多普勒超声对血流剪切力进行测量, 具有简便易行、可重复性高和无创等特点而被广泛地应用于动物和临床研究中。杜丽珍<sup>[12]</sup>等利用彩色多普勒超声测量血流剪切力并探讨其与动脉粥样硬化的相关性。但是, 用彩色多普勒超声测量血流速度的大小与所取位置以及取样容积有关, 不能真实反映血管内膜上某一点的血流速度, 因此根据公式计算出来的血流剪切力只能够代表某一段血管的平均血流剪切力。除此之外, 彩色多普勒超声轴向分辨率较低, 还存在图像失真和衰减效应等问题, 得到的数据误差较大。

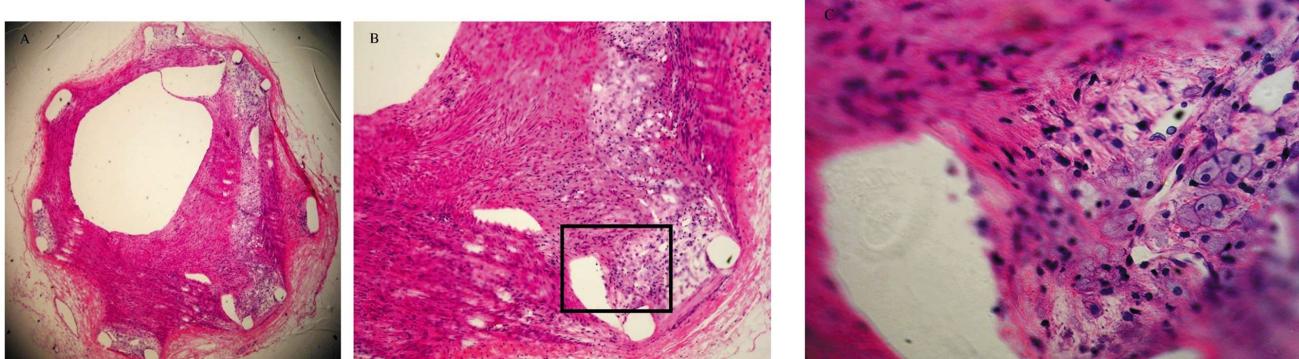


图 3 支架内斑块的病理学图像(A 为光镜 HE× 4,B 为光镜 HE× 10,C 为光镜 HE× 40,C 为 B 中方框中图像的高倍图像)

Fig.3 Histological findings of HE staining. Note: A: × 4 magnification; B: × 10 magnification; C: × 40 magnification of the box area in image B

计算流体力学(computational fluid dynamics, CFD)是通过计算机数值计算和图像显示,对包含有流体流动和热传导等相关物理现象的系统所做的分析。因此可用来研究理想血管模型的血液动力学参数。近年来,随着影像技术的飞速发展,利用磁共振成像(MRI)、计算机扫描血管成像(CTA)、三维彩色多普勒超声(3D-US)及数字减影血管成像技术(DSA)以及光学相干断层成像(OCT)、血管内超声(IVUS)等进行三维重建后结合CFD计算剪切力的方法逐渐在研究中得以应用。Timmins<sup>[13]</sup>等利用IVUS图像重建出血管的3D几何图像,结合CFD计算出血管壁的剪切力,以研究其在冠状动脉疾病和支架内再狭窄中的作用。CFD结合影像学的方法适应性强、应用面广且能计算出管壁上某一点的剪切力大小,精确度高。但是,由于CFD依赖于数学和物理上合理的计算有限数学模型,有一定计算误差,而且方法复杂,难以广泛开展。

BMS植入后人体血管的反应主要包括以下3个过程:(1)早期内膜的快速增生,通常这个过程持续6个月到1年,主要表现为平滑肌细胞的迁移和增生<sup>[14]</sup>;(2)随后的静止期,在这个阶段新生内膜处于相对稳定的状态,不会出现明显增厚,有研究发现此期间新生内膜甚至可以变薄,它的病理生理学基础可能与III型胶原向I型胶原的转化以及平滑肌细胞的成熟有关,被称为新生内膜的“愈合”<sup>[15]</sup>;(3)晚期的血管反应主要为支架内新生粥样硬化的发生<sup>[16]</sup>,导致晚期和极晚期的支架内再狭窄和支架内血栓,其病理生理学基础为富含脂质的泡沫细胞在支架小梁周围的聚集以及新生内膜内脂质核心的形成<sup>[17]</sup>。这一过程多发生在支架植入4年之后<sup>[16]</sup>。支架内血栓的提出在一定程度上解释了临幊上支架晚期或者极晚期发生的急性冠脉事件。Virmani等<sup>[17]</sup>的研究结果显示,低龄、支架植入时间久、使用不同的药物支架、支架下面的不稳定斑块是支架内新生斑块的独立决定因素。而前期动物实验的结果发现虽然整个机体暴露在可能危险因素之下,支架内斑块却多在某些特殊部位出现,提示我们血流剪切力可能也是支架内斑块的决定因素。

动物模型是研究人类疾病发生、发展规律的重要手段,并为研究人类疾病的预防、治疗提供理论依据。支架内斑块具有重要的研究价值和临床意义,其动物模型的建立是进行相关研究的基础。兔动脉的解剖结构与人类动脉相似,且兔对造模饲料的敏感性高,容易造成高脂血症和动脉粥样硬化,因此,本实验选择兔作为支架内斑块的建模动物。在高脂饲料喂养1周之后即可检测到明显的血脂水平的升高,高脂血症的形成。8周时支架内斑块已经有相对较高的发生率。除此之外,模型的建立还提示我们支架内斑块可能也与高脂饮食有关。本实验所测得的血流剪切力水平普遍高于临床研究中各种方式测得的血流剪切力,这可能与实验动物的选择有关。有研究对比了不同物种动脉系统同一部位剪切力,发现剪切力与动物大小成反比。

大量的动物研究和临床试验已经证实了剪切力在动脉粥样硬化、支架内再狭窄和支架内血栓中的作用。研究普遍认为低剪切力促进粥样硬化的发生、血管壁的正性重构以及早期斑块向不稳定斑块的发展<sup>[18,19]</sup>。本实验的结果显示术后即刻和术后8周时的血流剪切力均在支架近段较高,术后8周时OCT检测的支架内斑块的发生率和支架内新生内膜异质性在支架

近段较高。而支架内膜异质性目前被认为可能是反映支架内斑块的一种OCT特点<sup>[20]</sup>。因此高剪切力可能与支架内斑块的发生相关,剪切力对血管内膜和支架内新生内膜的作用可能不同,而且粥样硬化和支架内斑块的发生机制并非一致。此外,大多数研究认为低剪切力与支架内再狭窄相关,剪切力大小与支架内膜厚度负相关<sup>[21-23]</sup>。本实验的研究结果显示近、中、远支架段的内膜厚度无明显差异。而Cartery等<sup>[24]</sup>利用泊肃叶定律计算出的剪切力与内膜厚度正相关。结果的不一致可能与实验方法或者样本的选择有关。

总之,本研究成功建立了支架内斑块的动物模型,结果表明支架内新生粥样硬化斑块的发生可能与较高的血流剪切力相关,为下一步验证OCT识别支架内斑块的敏感性和特异性打下基础。且本研究同时进行了病理学检查,初步验证了利用OCT评估支架内斑块的准确性。OCT作为目前分辨率最高(可达10 μm)的腔内影像学检测技术,可提供接近组织学的极高分辨率影像,在检测支架内斑块方面有极好的应用前景。

#### 参考文献(References)

- [1] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): E1150-E1162
- [2] Ong DS, Jang IK. Causes, assessment, and treatment of stent thrombosis--intravascular imaging insights[J]. Nat Rev Cardiol, 2015, 12(6): 325-336
- [3] Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, et al. Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry [J]. Eur Heart J, 2016, 37(15): 1208-1216
- [4] Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment[J]. Eur Heart J, 2015, 36(32): 2147-2159
- [5] Kawakami R, Hao H, Tsuchida YA, et al. Neoatherosclerosis after paclitaxel-eluting stent implantation: Ex vivo intravascular image and histopathology[J]. Pathol Int, 2017, 67(1): 53-55
- [6] Nakamura D, Attizzani GF, Toma C, et al. Failure Mechanisms and Neoatherosclerosis Patterns in Very Late Drug-Eluting and Bare-Metal Stent Thrombosis [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9(9). [Epub ahead of print]
- [7] Cui Y, Liu Y, Zhao F, et al. Neoatherosclerosis after Drug-Eluting Stent Implantation: Roles and Mechanisms [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 5924234
- [8] Ng J, Bourantas CV, Torii R, et al. Local Hemodynamic Forces After Stenting: Implications on Restenosis and Thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(12): 2231-2242
- [9] Papafakis MI, Takahashi S, Antoniadis AP, et al. Effect of the local hemodynamic environment on the de novo development and progression of eccentric coronary atherosclerosis in humans: insights from PREDICTION[J]. Atherosclerosis, 2015, 240(1): 205-211
- [10] Green JP, Souilhol C, Xanthis I, et al. Atheroprono flow activates inflammation via endothelial ATP-dependent P2X7-p38 signalling [J]. Cardiovasc Res, 20[Epud ahead of print]

(下转第 1568 页)

- the Emergency Department [J]. Western Journal of Emergency Medicine, 2016, 17(6): 814-816
- [18] Council N, Dyce J, Drost W T, et al. Bilateral patellar fractures and increased cortical bone thickness associated with long-term oral alendronate treatment in a cat [J]. JFMS Open Rep, 2017, 3 (2): 205511691772713
- [19] Masmoudi K, Grissa Y, Benzarti S, et al. Open Periprosthetic Patellar Fracture after Total Knee Replacement [J]. Journal of Orthopaedic Case Reports, 2016, 6(2): 89
- [20] Huang YC, Wu CC. Modified Thompson quadricepsplasty to treat extension contracture of the knee after surgical treatment of patellar fractures[J]. Chang Gung Med J, 2007, 30(3): 263-269
- [21] Damrow D S, Van Valin S E. Patellar Sleeve Fracture With Ossification of the Patellar Tendon[J]. Orthopedics, 2016, 40(2): 1
- [22] Lukosius E, Bonazza N, Lewis G, et al. Effect of Patellar Tunnel Placement on Fracture Risk after MPFL Reconstruction- A Cadaveric Study[J]. Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2017, 5(7 suppl6): 2325967117S0021
- [23] Stepanovich M T, Slakey J B. Combined Tibial Tubercl Avulsion Fracture and Patellar Avulsion Fracture: An Unusual Variant in an Adolescent Patient[J]. American Journal of Orthopedics, 2016, 45(1): E31
- [24] Repo J P, Nevalainen M, Nurmi H. Treatment of Osteochondral Fracture and Medial Patellofemoral Ligament Rupture After Patellar Dislocation[J]. Value in Health, 2016, 19(7): A531-A531
- [25] Seo S S, Kim D H, Kim M W, et al. Avulsion fracture of the tibial tuberosity with patellar ligament rupture in an adolescent patient[J]. Arthroscopy & Orthopedic Sports Medicine, 2015, 2(1): 48-50
- [26] Yousef M A A. Combined avulsion fracture of the tibial tubercle and patellar tendon rupture in pediatric population: case series and review of literature [J]. European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology, 2017, 45(3): 1-7
- [27] Miyamoto S, Otsuka M, Hasue F, et al. Acute Traumatic Patellar Tendon Rupture at the Tibial Tuberosity Attachment without Avulsion Fracture[J]. Case Reports in Orthopedics, 2017, 41(7): 1-5
- [28] Levy DL, Ryan Martin J, Watters TS, et al. Primary total knee arthroplasty in a patient with a chronic extensor mechanism deficiency[J]. Arthroplast Today, 2016, 2(1): 2-5
- [29] Jo AR, Song EK, Lee KB, et al. A comparison of stability and clinical outcomes in single-radius versus multi-radius femoral design for total knee arthroplasty[J]. J Arthroplasty, 2014, 29(12): 2402-2406
- [30] Rajagopalakrishnan R, Soraganvi P, Douraiswami B, et al. "Is articular cartilage reconstruction feasible in OTA-C2, C3 comminuted patellar fractures?" A prospective study of methodical reduction and fixation[J]. Journal of Arthroscopy & Joint Surgery, 2016, 3(2): 66-70

(上接第 1483 页)

- [11] Feng S, Bowden N, Fragiadaki M, et al. Mechanical Activation of Hypoxia-Inducible Factor 1alpha Drives Endothelial Dysfunction at Atheroprone Sites [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(11): 2087-2101
- [12] 杜丽珍, 康卫华. 超声评价免腹主动脉粥样硬化与血流剪切力关系的实验研究[J]. 山西医药杂志, 2008, 4(37): 297-300
- Du Li-zhen, Cao Wei-hua. Experimental study of relationship between atherosclerosis and fluid shear stress in rabbits with ultrasound[J]. Shanxi Medical Journal, 2008, 4(37): 291-300
- [13] Timmins LH, Molony DS, Eshtehardi P, et al. Oscillatory wall shear stress is a dominant flow characteristic affecting lesion progression patterns and plaque vulnerability in patients with coronary artery disease[J]. J R Soc Interface, 2017, 14(127) [Epub ahead of print]
- [14] Komatsu R, Ueda M, Naruko T, et al. Neointimal tissue response at sites of coronary stenting in humans: macroscopic, histological, and immunohistochemical analyses[J]. Circulation, 1998, 98(3): 224-233
- [15] Farb A, Kolodgie FD, Hwang JY, et al. Extracellular matrix changes in stented human coronary arteries [J]. Circulation, 2004, 110 (8): 940-947
- [16] Kimura T, Abe K, Shizuta S, et al. Long-term clinical and angiographic follow-up after coronary stent placement in native coronary arteries[J]. Circulation, 2002, 105(25): 2986-2991
- [17] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neatherosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-eluting stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(11): 1314-1322.
- [18] Guo FX, Hu YW, Zheng L, et al. Shear Stress in Autophagy and Its Possible Mechanisms in the Process of Atherosclerosis [J]. DNA Cell Biol, 2017, 36(5): 335-346
- [19] Zhang B, Gu J, Qian M, et al. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries [J]. Biomed Eng Online, 2017, 16(1): 137
- [20] Kim C, Kim BK, Lee SY, et al. Incidence, clinical presentation, and predictors of early neoatherosclerosis after drug-eluting stent implantation[J]. Am Heart J, 2015, 170(3): 591-597
- [21] Jenei C, Balogh E, Szabo GT, et al. Wall shear stress in the development of in-stent restenosis revisited. A critical review of clinical data on shear stress after intracoronary stent implantation[J]. Cardiol J, 2016, 23(4): 365-373
- [22] Shishido K, Antoniadis AP, Takahashi S, et al. Effects of Low Endothelial Shear Stress After Stent Implantation on Subsequent Neointimal Hyperplasia and Clinical Outcomes in Humans [J]. J Am Heart Assoc, 2016, 5(9)[Epub ahead of print]
- [23] Uemiya N, Lee CJ, Ishihara S, et al. Analysis of restenosis after carotid artery stenting: preliminary results using computational fluid dynamics based on three-dimensional angiography [J]. J Clin Neurosci, 2013, 20(11): 1582-1587
- [24] Carter AJ, Wei W, Gibson L, et al. Segmental vessel wall shear stress and neointimal formation after sirolimus-eluting stent implantation: physiological insights in a porcine coronary model [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2005, 6(2): 58-64