

# 冠状动脉支架内再狭窄的研究进展

贾娜尔·阿达力<sup>1,2</sup>, 张敏钰<sup>2</sup>, 木胡牙提<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院心脏中心综合心脏内科, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学第一临床医学院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年4月7日; 录用日期: 2023年4月29日; 发布日期: 2023年5月9日

## 摘要

冠心病是心内科的主要疾病之一。现阶段, 治疗冠心病的主要方法之一是经皮冠状动脉介入术(PCI), 该方法极大地改善了冠心病患者的预后。但PCI术的支架内再狭窄(ISR)是介入治疗面临的重大难题。本文就PCI术后支架内再狭窄的病理生理机制、危险因素、诊断等方面的最新研究进展作一综述。

## 关键词

冠心病, 经皮冠状动脉介入术, 支架内再狭窄, 药物洗脱支架

# Research Progress of In-Stent Restenosis of Coronary Arteries

Jianaer·Adali<sup>1,2</sup>, Minyu Zhang<sup>2</sup>, Muhuyati<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Heart Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

<sup>2</sup>The First Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Apr. 7<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 29<sup>th</sup>, 2023; published: May 9<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Coronary heart disease is a common disease in cardiology. At present, percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the main methods for the treatment of coronary heart disease, which greatly improves the prognosis of patients with coronary heart disease. However, in stent restenosis (ISR) after PCI is an unavoidable complication, which greatly reduces its long-term efficacy

\*通讯作者。

and becomes a major problem for interventional therapy. This article reviews the latest research progress in pathophysiological mechanism, risk factors, predictors, diagnosis and treatment of in stent restenosis after PCI.

## Keywords

Coronary Heart Disease (CHD), Percutaneous Coronary Intervention (PCI), Stent Restenosis, Drug Eluting Stent (DES)

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着人口老龄化时代的到来,心血管疾病及其他慢性非传染性疾病已成为我国居民致死率高的疾病,其中冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是威胁居民健康的主要心血管疾病之一[1]。现阶段,经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是临床上治疗冠心病的一个重要手段。然而 PCI 术后的支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是其不可避免的并发症,随着研究的不断推进以及药物洗脱支架(Drug-eluting stents, DES)的投入使用,ISR 的发生率从最初的 40%~50%,降至目前的 5% [2] [3],即便如此,介入手术在心内科广泛开展背景下,发生 ISR 的患者数量仍较多,影响患者的预后和生活质量[4]。因此,ISR 的防治具有重要的公共卫生学意义。本文就 PCI 术后支架内再狭窄的病理生理机制、危险因素、预测因子、诊断、治疗等方面的最新研究进展进行综述。

## 2. ISR 的定义与分型

按照 Mehran [5]的定义,冠脉支架植入术后复诊造影显示原支架或支架近端 5 mm 管腔阻塞  $\geq 50\%$ 者,称为 ISR。OCT 对 ISR 的定义为支架新生内膜面积大于支架面积 50%。按再狭窄长度、与冠脉支架的关系分为 4 型, I 型局限型窄小处  $\leq 10$  mm,未超过支架近远侧, II 弥漫性狭窄部位  $\geq 10$  mm,未超出支架近远端, III 型弥漫增生型狭窄部位  $\geq 10$  mm,且狭窄部位已超出支架范围, IV 型闭塞,狭窄部已完全闭塞血流,远端血流 TIMI 0 级。所有类型的 ISR 当中 I 型 ISR 是最普遍的类型之一[6]。

## 3. ISR 的病理生理机制

目前,ISR 发生的机理还不十分清楚,有学者认为 ISR 是一个复杂的病变过程,有很多因素参与。

### 3.1. 炎症反应

冠脉支架置入后发生 ISR 的潜在机制涉及血管损伤后炎症反应的启动。支架于人体属于异物,会造成血管机械性损伤、引发急性期反应和全身炎症,表现为患者的血清淀粉样蛋白 1、C 反应蛋白、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  均显著升高,血小板、纤维蛋白沉积在血管损伤部位,长此以往,来自上述炎症反应标志物的细胞因子和生长因子的作用最终导致新的内膜增生。Ma Jing [7]等通过兔子模型证实支架置入后血清急性期蛋白水平及其在非靶病变处相应蛋白表达水平的升高,是支架在兔子模型体内引发炎症的表现,与假支架组相比,支架植入组在支架植入后 12 周的斑块负荷显著增加,表明炎症在新内膜增生中起重要作用。

### 3.2. 新生动脉粥样硬化

新生动脉粥样硬化(neoatherosclerosis, NAS)是 DES 后 ISR 及支架置入后远期预后不良的重要机制之一, 它和炎症反应后新内膜增生有关, 定义是支架术后新生内膜组织内脂质负荷巨噬细胞堆积、伴或不伴有坏死灶形成和/或钙化[8]。支架置入会造成血管损伤, 继而引发炎症反应, 使得巨噬细胞不断进入血管中, 导致新内膜转变成动脉粥样硬化性新内膜, 即新生动脉粥样硬化。Lee SW 等完成 299 例尸检后结果分析显示药物洗脱支架后的新生动脉粥样硬化是金属裸支架(bare metal stents, BMS)的两倍[9]。

### 3.3. 血栓形成

支架作为异物置入血管内数分钟到数小时内, 凝血反应被启动, 血小板聚集并沉积在血管受损部位, 早期血栓便形成。与此同时, 支架所致机械性血管损伤使得血管内皮剥脱, 血管内皮细胞的抗血栓性能有所降低, 内皮细胞的稳态失衡, 亦可促进新生动脉粥样硬化的形成[10]。

## 4. ISR 的相关危险因素

ISR 相关危险因素的早期识别对于 PCI 术后患者的长期预后具有重要意义, 主要有三方面决定: 患者自身因素、手术相关因素、冠脉病变解剖学相关因素。

### 4.1. 患者自身因素

ISR 可能与患者自身年龄、性别、高血压病史、高血脂病史、糖尿病病史、吸烟等因素有关。Cheng G 等[11]对 1132 例 PCI 术患者进行一年的随访, 对 ISR 发生情况和有关危险因素进行了研究, 结果表明, 冠脉介入术后支架内再狭窄的发生率为 8.21%, 年龄、女性为 ISR 的高风险因素。老年患者动脉硬化、血管弹性回缩差, 可能是其致 ISR 的主要原因。性别相关研究中, 有的学者认为是女性的雌激素对于内皮细胞具有保护作用, 有助于抗氧化、减少内皮细胞的损伤[12], 也有的学者认为是男女对于氯吡格雷等药物的抵抗表现不同, 女性 CYP2C19 基因的存在使其氯吡格雷抵抗高于男性[13], 但男女性诸如吸烟等生活习惯上差异较大, 因此尚需进一步研究均衡男女性生活习惯、年龄、健康状况等差异后再进行评价。吸烟在多数心血管疾病中都是一个相关危险因素, 一项研究结果[14]显示烟草中的尼古丁成分可以导致血管痉挛、血液粘稠度增高, 由此加快 ISR 的病理生理进展。高血压、糖尿病、高血脂等可统称为代谢综合征, 是一组复杂的代谢紊乱症候群, 是动脉粥样硬化的相关危险因素。其中, 糖尿病致 ISR 发生机制可能与其胰岛素抵抗所致血管内皮功能下降和诱发炎症反应有关[15]。也有相关研究提示如患者既往的冠脉旁路移植术史也可成为 ISR 的危险因素[16], 考虑与患者病变复杂及旁路移植术创伤大相关。

### 4.2. 手术相关因素

ISR 的基于手术的易患因素大多与支架的情况相关。SHLOFMITZ E 等[17]研究认为支架直径 < 3 mm、支架长度 > 15 mm 为再狭窄发生的危险因素。黄自明等[18]研究证实支架的类型、直径、数量和长度是支架内血栓形成的影响因素。另外 PCI 术后的支架膨胀不良、残余狭窄、贴壁不良等均为导致 ISR 的危险因素, 对于此临床上常采用后扩张以改善支架膨胀效果, 使其良好贴壁, 然而, 对于后扩张的疗效仍有不同观点, 部分学者认为后扩张虽能改善支架贴壁程度, 但是会导致支架边缘处的血管内膜损伤从而增加 ISR 的风险[19], 对此还需要将后扩张的压力大小等纳入考量并开展多中心研究以验证。Kastrati 等人[20]证实了支架类型是 ISR 的有力预测因素。BMS 与弥漫性或增值性 ISR 病变相关性更大, 随后 DES 的广泛应用有效地降低了 ISR 的发生率, 这与 DES 释放药物抑制血管内皮再生的机制密切相关。即便如此, DES 后期支架内再狭窄发生率与 BMS 相比更高, 分析认为可能与内皮再生的延迟相关[21]。

### 4.3. 冠脉病变解剖学相关因素

决定 ISR 的冠脉解剖学因素包括血管大小、病变特征、部位、心肌桥、钙化等。早期多数研究认为不论是 BMS 或 DES, 血管大小均是 ISR 的强效预测因子。Cassese S 等人[16]认为血管较小的患者更可能患有糖尿病、复杂冠脉病变等, 这些疾病本身与支架置入后的不良预后相关。病变特征如冠脉严重钙化, 则可导致支架贴壁不良以及支架的扩张, 与较高的支架内血栓发生率相关。左主干分叉病变是目前临床上亟待解决的难题, 在单因素分析中, 左主干置入支架并未体现为危险因素, 可能与血管直径较大相关, 但是基于其病变复杂性, 可能致更高的 ISR 风险, 因此需要协调变量后继续探索左主干病变介入治疗后 ISR 相关研究。此外, 冠状动脉前降支病变患者 ISR 发病率较其他部位高[22]。

## 5. ISR 的血管成像

冠状动脉造影技术是目前冠心病的诊断“金标准”, 对于 ISR 也具有诊断意义, 而冠脉造影多是在对血管内的血流进行成像, 并且易受到造影角度影响, 同时不能判断支架或者血管壁斑块的进展, 具有一定的局限性。因此, 在造影的基础上, 才有了新的血管成像手段。血管内超声(Intra Vascular Ultra Sound, IVUS)及血管光学相干断层成像(Optical Coherence Tomography, OCT)便是冠脉造影的重要补充手段, 2018 年 ESC 指南针对 ISR 推荐应用 IVUS/OCT 等冠脉内影像手段作辅助治疗。IVUS 是基于冠脉造影的超声检查, 它可清楚地显示管壁的结构, 管腔的大小甚至可识别血管中的钙化, 纤维化及脂质池的病变。在支架置入后, IVUS 能够评估是否有支架贴壁不良、扩张不足和支架边缘血管内膜的并发症等, 随后可在 IVUS 指导下纠正, 对于支架内再狭窄的诊治具有重要意义[23]。OCT 为非接触、高分辨率生物显微成像设备, 其采用红外光作为光源进行光干涉成像, 在检测支架边缘相关夹层、支架断裂方面由于 IVUS, 分辨率较 IVUS 高[24]。此外, 它能够检测新生动脉粥样硬化的存在[25], 对于支架内再狭窄的早期诊断有益。一部分学者研究认为 OCT 的使用与改善预后相关[26], 也有学者认为 IVUS 引导介入可降低主要心血管不良事件的发生率[27]。以上两种血管成像技术与传统造影相结合, 均可弥补血管造影在 ISR 诊治过程中的不足。

## 6. 总结和展望

ISR 是冠心病患者 PCI 后远期预后不佳的重要原因, 成为了心血管介入治疗发展过程中必须全力解决的一大难题。针对 ISR 这一术后并发症, 优化手术策略、支架平台将是重要方式。在今后的临床及基础研究中, 应进一步探索 ISR 的形成机制, 整合目前各类治疗方式的优缺点, 研发新型支架、研究新型手术方式、制定更为合理的抗血小板治疗方案以提高疗效、有效改善患者预后。

## 基金项目

国家自然科学基金(82160067)。

## 参考文献

- [1] Wang, Y., Liu, J., Wang, W., et al. (2015) Lifetime Risk for Cardiovascular Disease in a Chinese Population: The Chinese Multi-Provincial Cohort Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, **22**, 380-388. <https://doi.org/10.1177/2047487313516563>
- [2] Feinberg, J., Nielsen, E.E., Greenhalgh, J., et al. (2017) Drug-Eluting Stents versus Bare-Metal Stents for Acute Coronary Syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **8**, CD012481. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012481>
- [3] Mauri, L., Silbaugh, T.S., Garg, P., et al. (2008) Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Acute Myocardial Infarction. *The New England Journal of Medicine*, **359**, 1330-1342. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801485>

- [4] 王振, 徐通达, 李东野. 冠心病合并糖尿病经皮冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄预测因素分析[J]. 安徽医药, 2019, 23(9): 1821-1825. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-6469.2019.09.031>
- [5] Kuntz, R.E. and Baim, D.S. (1993) Defining Coronary Restenosis. Newer Clinical and Angiographic Paradigms. *Circulation*, **88**, 1310-1323. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.88.3.1310>
- [6] 颜安. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对冠脉介入术后支架内再狭窄的预测价值分析[D]: [硕士学位论文]. 通辽: 内蒙古民族大学, 2020.
- [7] Ma, J., Liu, X., Qiao, L., *et al.* (2021) Association between Stent Implantation and Progression of Nontarget Lesions in a Rabbit Model of Atherosclerosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **14**, e010764. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.010764>
- [8] Komiya, H., Takano, M., Hata, N., *et al.* (2015) Neoatherosclerosis: Coronary Stents Seal Atherosclerotic Lesions but Result in Making a New Problem of Atherosclerosis. *World Journal of Cardiology*, **7**, 776-783. <https://doi.org/10.4330/wjc.v7.i11.776>
- [9] Lee, S.W., Lee, J.Y., Ahn, J.M., *et al.* (2013) Comparison of Dual versus Triple Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stent According to Stent Length (from the Pooled Analysis of DECLARE Trials). *American Journal of Cardiology*, **112**, 1738-1744. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.008>
- [10] Otsuka, F., Finn, A.V., Yazdani, S.K., *et al.* (2012) The Importance of the Endothelium in Atherothrombosis and Coronary Stenting. *Nature Reviews Cardiology*, **9**, 439-453. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2012.64>
- [11] Cutlip, D.E., Windecker, S., Mehran, R., *et al.* (2007) Clinical End Points in Coronary Stent Trials: A Case for Standardized Definitions. *Circulation*, **115**, 2344-2351. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685313>
- [12] Salfati, E., Nandkeolyar, S., Fortmann, S.P., *et al.* (2015) Susceptibility Loci for Clinical Coronary Artery Disease and Subclinical Coronary Atherosclerosis throughout the Life-Course. *Circulation: Cardiovascular Genetics*, **8**, 803-811. <https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.001071>
- [13] Zhuo, Z.L., Xian, H.P., Long, Y., *et al.* (2018) Association between CYP2C19 and ABCB1 Polymorphisms and Clopidogrel Resistance in Clopidogrel-Treated Chinese Patients. *The Anatolian Journal of Cardiology*, **19**, 123-129. <https://doi.org/10.14744/AnatolJCardiol.2017.8097>
- [14] Zheng, D., Mingyue, Z., Wei, S., *et al.* (2018) The Incidence and Risk Factors of In-Stent Restenosis for Vertebrobasilar Artery Stenting. *World Neurosurgery*, **110**, e937-e941. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.112>
- [15] 齐静, 邹德玲. 2型糖尿病患者冠状动脉支架内再狭窄的危险因素分析[J]. 医学综述, 2020, 26(16): 3303-3307.
- [16] Cassese, S., Byrne, R.A., Tada, T., *et al.* (2014) Incidence and Predictors of Restenosis after Coronary Stenting in 10004 Patients with Surveillance Angiography. *Heart*, **100**, 153-159. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304933>
- [17] Shlofmitz, E., Iantorno, M. and Waksman, R. (2019) Restenosis of Drug-Eluting Stents: A New Classification System Based on Disease Mechanism to Guide Treatment and State-of-the-Art Review. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **12**, e007023. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007023>
- [18] 黄自明, 郭观华, 彭俊, 等. 置入 DES 与 BMS 病人术后支架血栓发生率的差异及其影响因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(16): 2037-2039. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-1349.2017.16.027>
- [19] Yadav, M., Mintz, G.S., Généreux, P., *et al.* (2019) The Smoker's Paradox Revisited: A Patient-Level Pooled Analysis of 18 Randomized Controlled Trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **12**, 1941-1950. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.06.034>
- [20] 翟娜, 张宇静, 王明毅, 等. 药物洗脱支架与裸金属支架治疗无保护左主干病变的效果比较[J]. 中国当代医药, 2015, 22(3): 55-58, 61.
- [21] Kastrati, A., Dibra, A., Mehilli, J., *et al.* (2006) Predictive Factors of Restenosis after Coronary Implantation of Sirolimus- or Paclitaxel-Eluting Stents. *Circulation*, **113**, 2293-2300. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.601823>
- [22] 赵全明. 冠心病患者经皮冠状动脉介入术后支架内再狭窄的认识现状[J]. 心肺血管病杂志, 2017, 36(8): 611-612, 620. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1007-5062.2017.08.001>
- [23] Shlofmitz, E., Kuku, K.O., Waksman, R. and Garcia-Garcia, H.M. (2019) Intravascular Ultrasound-Guided Drug-Eluting Stent Implantation. *Minerva Cardioangiologica*, **67**, 306-317. <https://doi.org/10.23736/S0026-4725.19.04895-3>
- [24] Ullrich, H., Olschewski, M., Münzel, T. and Gori, T. (2021) Coronary In-Stent Restenosis: Predictors and Treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, **118**, 637-644. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0254>
- [25] Araki, M., Park, S.J., Dauerman, H.L., Uemura, S., Kim, J.S., Di Mario, C., *et al.* (2022) Optical Coherence Tomography in Coronary Atherosclerosis Assessment and Intervention. *Nature Reviews Cardiology*, **19**, 684-703. <https://doi.org/10.1038/s41569-022-00687-9>



- [26] Jones, D.A., Rathod, K.S., Koganti, S., Hamshere, S., Astroulakis, Z., Lim, P., *et al.* (2018) Angiography Alone versus Angiography plus Optical Coherence Tomography to Guide Percutaneous Coronary Intervention: Outcomes from the Pan-London PCI Cohort. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **11**, 1313-1321. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.01.274>
- [27] Nerlekar, N., Cheshire, C.J., Verma, K.P., *et al.* (2017) Intravascular Ultrasound Guidance Improves Clinical Outcomes during Implantation of both First- and Second-Generation Drug-Eluting Stents: A Meta-Analysis. *EuroIntervention*, **12**, 1632-1642. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-16-00769>