

# 冠状动脉支架内再狭窄病理机制研究新进展

郑刚<sup>1</sup> 徐延敏<sup>2\*</sup>

1. 天津市泰达心血管病医院互联网医院 天津 120000

2. 天津医科大学第二医院CCU科 天津 300211

**摘要:** 药物洗脱支架技术的引入及其后续迭代大大提高了经皮冠状动脉介入治疗的疗效和安全性。然而, 支架内再狭窄 (ISR) 的发生率以及由此导致的重复血运重建的需要仍以每年1%-2%的速度发生。鉴于全球每年有数百万药物洗脱支架植入, ISR可以被视为具有公共卫生意义的病理实体。ISR的机制是多因素的。自从首次描述ISR的血管造影模式以来, 冠脉内成像的出现进一步阐明了ISR的机制和模式。ISR的医疗设备和治疗策略也随着时间的推移而发展。目前, 推荐使用冠状动脉内成像来表征ISR底层基底的个性化方法。在本文中, 我们全面回顾了ISR的发病率和机制。

**关键词:** 冠状动脉; 支架再狭窄; 病理机制

药物洗脱支架技术的引入和后续迭代大大提高了经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 的疗效和安全性。然而, 支架内再狭窄 (ISR) 的发生率和由此产生的重复血运重建需求仍然以每年1%~2% 的速度发生。鉴于全球每年植入数百万个药物洗脱支架, 支架内再狭窄可被视为具有公共卫生意义的病理实体。支架内再狭窄的机制是多方面的, 自从首次描述支架内再狭窄的血管造影模式以来, 冠状动脉内成像的出现进一步阐明了支架内再狭窄的机制和模式。支架内再狭窄的设备和治疗策略也随着时间的推移而发展。目前, 建议采用个性化方法使用冠状动脉内成像来发现支架内再狭窄的发病机制。根据支架内再狭窄的发病机制制定处置策略和预防措施。本文将全面回顾了支架内再狭窄的发生率和临床表现。

## 1 患者相关或生物因素

支架内再狭窄的临床预测因素包括糖尿病、慢性肾病、年龄较大、女性和较高的体重指数等<sup>[1-3]</sup>。特别是在糖尿病患者中, 由于高血糖或高胰岛素血症而发生的代谢改变会加速新内膜增生 (NIH) 的形成<sup>[1]</sup>。支架内再狭窄的生物学因素包括耐药性和超敏反应。耐药性可能是

原发性的 (在遗传易感个体中) 或继发性, 在暴露于抗增殖药物后<sup>[1]</sup>。超敏反应和炎症反应促进新内膜增生的形成, 并且可以由金属裸支架 (BMS) 和药物涂层支架 (DES) 聚合物触发<sup>[1]</sup>。冠状动脉内支架植入引起局部压伤, 伴有内皮剥脱和随后的炎症异物反应激活。90天后局部炎症的持续存在与随后的延迟内皮化、支架内再狭窄和晚期或极晚期支架血栓形成 (ST) 的高风险相关。BMS时代的较早研究表明, 内侧损伤程度、白细胞浸润炎症和再狭窄之间存在很强的关联<sup>[4]</sup>。第一代 DES 的尸检研究报告了动脉愈合延迟, 其特征是持续的纤维蛋白沉积、更大的持续炎症反应和延迟。与BMS相比, 再内皮化, 解释了第一代 DES 的晚期和极晚期支架血栓形成风险增加<sup>[5]</sup>。

## 2 支架植入程序因素

与第一代 DES 相比, 第二代 DES 与更少的纤维蛋白沉积、更少的血管炎症以及更快和更均匀的支架支柱内皮化相关<sup>[6]</sup>。最佳支架植入是降低 PCI 后再狭窄和血栓形成风险的关键<sup>[1]</sup>。影响支架内再狭窄风险的程序因素包括支架扩张不足、支架贴壁不良和支架间隙等<sup>[7-13]</sup>。支架扩张不足是由于植入过程中扩张不良造成的<sup>[7]</sup>。支架扩张不足和较小的术后最小支架横截面积与长期 DES 通畅以及支架内再狭窄和支架血栓形成风险密切相关, 尤其是在支架植入后1年内<sup>[7]</sup>。而支架植入过程中尺寸过小或病变准备不足是最常见的支架扩张不足的常见原因, 支架回缩也可能发生, 并且与支架内再狭窄相关<sup>[8-9]</sup>。与扩张不足不同, 支架贴壁不良是指支架支柱未与血管壁并列, 在支柱和动脉内膜之间留下一个被血液占据的空间。使用冠状动脉内成像可以检测到贴壁不良, 通常发生在尺寸过小的支架或具有

**作者简介:** 郑刚 1960出生, 男性 汉族 天津人 天津市泰达心血管病医院互联网医院 主任医师 医学硕士 研究方向为心血管重症方面。120000

**\*通讯作者:** 徐延敏 1966年出生 男性 汉族 天津人 天津医科大学第二医院CCU科 教授 主任医师 医学博士 研究方向为冠心病的介入治疗 起搏与电生理的基础与临床研究 邮编 300211 xuyanminphdmd@sina.com

**基金项目:** 北京合众关爱心脏健康基金会项目 (2018019)

明显曲折和管腔直径波动的动脉中<sup>[10]</sup>。

事实上,贴壁不良和扩张不足可以在同一植入支架内共存。尽管尚未证明急性贴壁不良与支架相关不良事件的较高风险相关<sup>[12]</sup>,但晚期贴壁不良与DES失败的风险增加有关,包括再狭窄和血栓形成<sup>[13]</sup>。值得注意的是,多项研究显示晚期贴壁不良 DES 比 BMS 更频繁发生,可能是因为对聚合物或抗增殖药物过敏,导致血管重塑阳性<sup>[13]</sup>。支架间隙可以定义为2个支架之间冠状动脉病变的不连续覆盖,并且与更高的支架内再狭窄风险和需要反复血运重建有关<sup>[11]</sup>。2个DES之间的间隙使冠状动脉病变区域没有暴露于具有抗增殖作用释放的药物和金属支柱的机械支撑。与非分叉病变相比,冠状动脉分叉的PCI也与更高的再狭窄率和靶病变血运重建(TLR)相关,并且实施的支架技术可以显著影响临床结果。

大多数非复杂性分叉病变可以使用1支架临时入路治疗<sup>[14]</sup>。相反,在真正的左主干分叉病变中,PCI使用2个支架和双支架。与临时方法相比,接吻挤压技术导致更大的侧支管腔直径和更低的靶病变血运重建率<sup>[15]</sup>。当使用2支架技术进行分叉支架植入时,实施支架后优化策略,例如近端优化技术(POT)或最终接吻球囊扩张,对于改善最终支架几何形状和血管壁并置以及长期支架通畅至关重要<sup>[14]</sup>。

### 3 解剖学因素

决定支架内再狭窄的解剖学因素包括血管大小、病变特征和局部剪切应力。血管大小是BMS和DES植入后支架内再狭窄的一个强有力的预测指标<sup>[16-17]</sup>。与小血管支架相关的不良结果的潜在机制包括较小的术后最小管腔面积、较高级别的血管损伤和反冲以及较高的金属密度<sup>[18-19]</sup>。然而,较高的球囊与动脉比率引起的较高级别的动脉损伤是否会导致较高级别的新内膜增生形成仍然存在争议<sup>[20]</sup>。高血栓负荷会降低抗增殖药物的渗透和分布,而晚期血栓消退容易导致支架贴合不完全<sup>[21]</sup>。严重的冠状动脉钙化与较高的靶病变血运重建和支架血栓形成发生率密切相关<sup>[22]</sup>。严重钙化病变可能导致支架扩张和壁贴合不理想。

因此,使用消融装置进行最佳病变准备对于确保最佳支架放置和长期通畅非常重要。

### 4 支架因素

影响支架内再狭窄的支架相关因素包括支架类型、药物分布、药物类型、支架支柱厚度和支架断裂。BMS和DES在支架内再狭窄的时间进程、表型外观和潜在机制方面存在显著差异<sup>[3]</sup>。两种类型的支架之间新内膜积

累的时间进程有很大差异。对于BMS,管腔晚期丢失往往在植入后6~8个月达到峰值,然后随着时间的推移而减少。相反,对于DES,植入后5年内新内膜的蓄积较慢但持续<sup>[3]</sup>。BMS相关支架内再狭窄更常与弥散或增殖模式相关,而DES相关支架内再狭窄更常与局灶性或边缘相关的新内膜增生相关<sup>[3]</sup>。最后,新动脉粥样硬化作为支架内再狭窄的一种机制在DES中更常见,特别是超过1年,并且与BMS相比时间更早<sup>[23]</sup>。支架断裂定义为原始支架植入后连续的支架完全或部分分离。DES支架断裂导致局部药物输送受损和金属平台支撑的损失。支架断裂的危险因素包括右冠状动脉支架置入、血管过度弯曲或成角,以及更长或重叠的支架<sup>[24]</sup>。相反,直径较大的支架或开孔设计的支架似乎具有较低的支架断裂的风险<sup>[24]</sup>。

据报道,DES支架断裂的发生率在1%~8%之间,而断裂的支架的血运重建需求在15%~60%之间<sup>[24]</sup>。最后,冠状动脉内成像研究显示更薄的支架支柱与改善局部血液流变学和更少的新内膜增生相关<sup>[25]</sup>。这些益处也已在比较薄支柱DES与厚支柱DES的较大随机对照试验中得到证实<sup>[26]</sup>。然而,它们可能并非对所有病变亚群都有益。例如,在慢性完全闭塞(CTO)的情况下,与薄支柱(81 mm)依维莫司洗脱支架相比,超薄支柱(60 mm)DES在血管造影随访中导致更高级别的晚期管腔丢失<sup>[27]</sup>。

小结 即使使用当代DES,支架内再狭窄的全球负担仍然是一个重要的临床问题。事实上,DES植入后对靶病变血运重建的需求继续以每年1%~2%的绝对发生率出现,并且10%~20%的首次发生支架内再狭窄事件的患者发展为复发性支架内再狭窄。应使用冠状动脉内成像对支架内再狭窄的潜在机制和基质进行表征和识别,以指导临床管理。根据目前研究的证据,支架内再狭窄的发生包括接受PCI治疗患者合并有糖尿病、慢性肾病、年龄较大、女性和较高的体重指数等。其次与植入冠状动脉支架医生技术水平相关,一个技术熟练的医生可以避免操作失误和因此引起的支架内狭窄发生。此外决定支架内再狭窄的解剖学因素包括血管大小、病变特征和局部剪切应力。最后影响支架内再狭窄的因素包括支架类型、药物分布、药物类型、支架支柱厚度和支架断裂。

### 参考文献

- [1] Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, Sanidas EA, Mintz GS, Mehran R. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1897-1907.
- [2] Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on

disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12:e007023.

[3]Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, Kastrati A. Current treatment of in-stent restenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:2659–2673.

[4]Welt FG, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1769–1776.

[5]Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:193–202.

[6]Otsuka F, Vorpahl M, Nakano M, et al. Pathology of second-generation everolimus-eluting stents versus first-generation sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in humans. *Circulation.* 2014;129:211–223.

[7]Mintz GS. Features and parameters of drug-eluting stent deployment discoverable by intravascular ultrasound. *Am J Cardiol.* 2007;100:26m–35m.

[8]Tsunoda T, Nakamura M, Wada M, et al. Chronic stent recoil plays an important role in restenosis of the right coronary ostium. *Coron Artery Dis.* 2004;15:39–44.

[9]Ota T, Ishii H, Sumi T, et al. Impact of coronary stent designs on acute stent recoil. *J Cardiol.* 2014;64:347–352.

[10]Raber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: Guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention.* 2018;14:656–677.

[11]Hecht HS, Polena S, Jelnin V, et al. Stent gap by 64-detector computed tomographic angiography relationship to in-stent restenosis, fracture, and overlap failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1949–1959.

[12]Lee SY, Im E, Hong SJ, et al. Severe acute stent malapposition after drug-eluting stent implantation: effects on long-term clinical outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2019;8:e012800.

[13]Hassan AK, Bergheanu SC, Stijnen T, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis. *Eur Heart J.* 2010;31:1172–1180.

[14]Sawaya FJ, Lefevre T, Chevalier B, et al. Contemporary approach to coronary bifurcation lesion

treatment. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:1861–1878.

[15]Chen X, Li X, Zhang JJ, et al. 3-year outcomes of the DKCRUSH-V trial comparing DK Crush with provisional stenting for left main bifurcation lesions. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2019;12:1927–1937.

[16]Camaj A, Giustino G, Claessen BE, et al. Effect of stent diameter in women undergoing percutaneous coronary intervention with early- and new-generation drug-eluting stents: from the WIN-DES Collaboration. *Int J Cardiol.* 2019;287:59–61.

[17]Elezi S, Dibra A, Mehilli J, et al. Vessel size and outcome after coronary drug-eluting stent placement: results from a large cohort of patients treated with sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1304–1309.

[18]Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents. *Circulation.* 2006;113:2293–2300.

[19]Farooq V, Gogas BD, Serruys PW. Restenosis: delineating the numerous causes of drug-eluting stent restenosis. *Circ Cardiovasc Interv.* 2011;4:195–205.

[20]Eshtehardi P, Cook S, Wandel S, et al. Impact of arterial injury on neointimal hyperplasia after implantation of drug-eluting stents in coronary arteries: an intravascular ultrasound study. *Euro-Intervention.* 2010;6:467–474.

[21]Lüscher TF, Steffel J, Eberli FR, et al. Drug-eluting stent and coronary thrombosis: biological mechanisms and clinical implications. *Circulation.* 2007;115:1051–1058.

[22]Giustino G, Mastoris I, Baber U, et al. Correlates and impact of coronary artery calcifications in women undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents: from the Women in Innovation and Drug-Eluting Stents (WIN-DES) Collaboration. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2016;9:1890–1901.

[23]Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neointimal hyperplasia: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. *Eur Heart J.* 2015;36:2147–2159.

[24]Canan T, Lee MS. Drug-eluting stent fracture: incidence, contributing factors, and clinical implications. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75:237–245.

[25]Kastrati A, Mehilli J, Dirschinger J, et al.

Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Strut Thickness Effect on Restenosis Outcome (ISAR-STERO) trial. *Circulation*. 2001;103:2816–2821.

[26] Bangalore S, Toklu B, Patel N, Feit F, Stone GW. Newer-generation ultrathin strut drug-eluting stents versus older second-generation thicker strut drug-eluting stents for coronary artery disease. *Circulation*. 2018;138:2216–2226.

[27] Teeuwen K, van der Schaaf RJ, Adriaenssens T, et al. Randomized multicenter trial investigating angiographic outcomes of hybrid sirolimus-eluting stents with biodegradable polymer compared with everolimus-eluting stents with durable polymer in chronic total occlusions: the PRISON IV trial. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2017;10: 133–143.