

## 综述

## 支架内再狭窄的治疗进展

陆元喜综述, 李浪审校

**摘要** 随着经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 技术的应用和发展, 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者的临床预后得到显著改善, 心脏事件的发生率明显降低。然而, 支架内再狭窄 (ISR) 仍然是困扰 PCI 发展的一大难题。虽然药物洗脱支架、抗血小板与抗凝药物的应用显著降低了再狭窄的发生率, 改善了患者的远期预后, 但是再狭窄仍具有一定的发生率, 而且机制复杂, 临床表现形式多样, 处理难度大, 严重制约着 PCI 在临床治疗中的发展。如何根据患者实际情况选择最佳治疗方法才能够进一步改善 ISR 临床结局, 成为每一位介入医生思考的问题。

**关键词** 综述; 冠状动脉疾病; 冠状动脉再狭窄

经皮冠状动脉介入治疗 (PCI) 作为冠状动脉 (冠脉) 粥样硬化性心脏病的主要治疗手段, 接受该治疗的患者逐年增多, 然而支架内再狭窄 (ISR) 仍然是严重影响患者预后的重要因素之一。相对于药物洗脱支架 (DES), 金属裸支架 (BMS) 的术后再狭窄率较高, 然而临床中 BMS 的使用率仍然比较高, 尤其是在一些复杂病变中<sup>[1]</sup>。其原因主要包括 DES 价格昂贵且术后长期双抗存在高出血风险。因此, 目前在全球范围内的导管室临床治疗中 BMS-ISR 的治疗仍占有重要地位。

内膜过度增生是支架置入后再狭窄的主要原因, DES 的应用不仅显著抑制了这种现象, 还使患者再次血运重建发生率降低<sup>[2]</sup>。然而, 第一代 DES 可能会有较高的晚期支架血栓事件发生率<sup>[3]</sup>。第二代 DES 的应用已被证实比第一代 DES 更有效, 更安全<sup>[4]</sup>。但是, ISR 依然存在, 也严重影响了 PCI 在临床治疗中的发展。随访造影结果显示, 第二代 DES 术后 ISR 狭窄率约为 12%。综合考虑, DES-ISR 的治疗非常棘手<sup>[5]</sup>。

## 1 ISR 定义

ISR 是指 PCI 后, 随访造影结果显示支架内或支架两端 5 mm 范围内的管腔狭窄程度 > 50%<sup>[6]</sup>。Mehran 根据狭窄长度及与支架的关系, 将其分为 4 型: I 型 (局灶型), 支架内再狭窄长度 ≤ 10 mm, 也可以呈多灶分布; II 型 (弥漫型), 再狭窄局限在支架内, 长度 > 10 mm; III 型 (增殖型), 狭窄长度 > 10 mm, 并且累及支架的一端或两端; IV 型 (完全闭塞型), 支架内完全闭塞, 心肌梗死溶栓治疗临床试验 (TIMI) 血流 0 级。

## 2 ISR 发病机制

评估 ISR 主要发病机制对指导选择最佳再次血运重建方案至关重要。炎症反应和过度修复导致内膜过度增殖是 ISR 发生的主要因素。DES 具有抗炎和抗增殖作用, 可以显著抑制这一不良因素。机械因素与 ISR 的发生关系密切, 如果可以准确判断, 是有可能预防这一因素的。支架膨胀不良也是导致 BMS 或 DES 置入后 ISR 的主要原因之一, 其原因

主要包括支架扩张压力较小或者扩张时间过短、支架直径较小、钙化病变等<sup>[7]</sup>。在另一些患者中, 支架未能完全覆盖病变, 则易导致局灶型 ISR。此外, 支架断裂也可以导致局灶型 ISR, 甚至有支架内血栓形成。对此, 介入医生通常会选择再次置入支架。DES 的应用同样存在了一些新问题, 包括药物抵抗及超敏反应。

## 3 ISR 的临床表现

大部分 ISR 患者会出现临床症状。BMS 再狭窄患者多数以不稳定型心绞痛表现为主, 少数表现为急性心肌梗死<sup>[8]</sup>。BMS 与 DES 对比, 前者出现再狭窄, 心绞痛及急性心肌梗死的时间更早, 主要是由于 DES 有抗炎、抗增殖作用延迟了再狭窄的发生。对于造影结果显示 ISR 而无症状的患者, 避免再次血运重建临床结局可能会更好<sup>[9]</sup>。冠脉血流储备分数 (FFR) 可用于无症状 ISR 患者的临床决策, 特别是对于造影显示临界病变患者, 研究发现对 FFR > 0.75 的 ISR 患者延期介入治疗, 其临床结局极佳<sup>[10]</sup>。

## 4 ISR 临床处理策略

### 4.1 切割球囊

切割球囊是一项治疗 ISR 的技术。这种球囊侧面的金属刀片可以将球囊锚定于靶病变, 防止球囊滑脱而引起一系列并发症。切割球囊可以减少血管弹性回缩, 减轻局部的炎症反应以及内膜增生反应, 最终减少再狭窄的复发。早期的观察性研究及一项小型随机对照研究结果显示, 切割球囊疗效明显优于单纯球囊血管成形术<sup>[11]</sup>。RESCUT 随机对照研究共纳入 428 例 BMS-ISR 患者, 随访结果显示切割球囊组与单纯球囊组造影再狭窄率、最小管腔直径以及临床事件发生率无显著差异<sup>[12]</sup>。但是, 切割球囊组球囊滑脱发生率显著降低 (6.5% 比 25%)。

### 4.2 单纯球囊血管成形术

球囊血管成形术是最早的用于治疗 ISR 的方式之一, 该方法操作简单, 可以获得理想的近期影像学疗效, 而且并发

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81260042)

作者单位: 530021 广西壮族自治区南宁市, 广西医科大学第一附属医院 心血管内科

作者简介: 陆元喜 硕士研究生 主要研究方向: 冠心病介入治疗及其防治 Email: 394173695@qq.com 通讯作者: 李浪 Email: drlilang@163.com

中图分类号: R541 文献标识码: A 文章编号: 1000-3614 (2016) 05-0515-03 doi:10.3969/j.issn.1000-3614.2016.05.023

症较少,尤其适用于局灶型 ISR 患者<sup>[13]</sup>。而对于弥散型 ISR 患者,由于远期再狭窄率较高而不推荐使用。单纯球囊血管成形术不足之处在于,球囊膨胀后数分钟内组织弹性回缩至管腔,导致早期管腔丢失,与后期再狭窄复发密切相关。

#### 4.3 血管内放疗

血管内放疗最成功的应用便是用于治疗 ISR。放疗可以有效抑制血管内膜增生反应并显著降低血管再狭窄发生率。研究证实在 ISR 治疗中,放疗效果要优于单纯球囊扩张及斑块消融术。冠脉内放疗作为一项抑制内膜增殖技术,其副作用亦随着其应用而逐步阐明。管腔丢失、边缘再狭窄、动脉愈合延迟以及由此引发的晚期支架内血栓及晚期追赶现象均与冠脉内放疗有关。DES 的应用最终结束了冠脉内放疗的使用。SISR 研究共纳入 384 例 BMS-ISR 患者并比较了冠脉内放射治疗与雷帕霉素 DES 的效果<sup>[14]</sup>。随访结果显示冠脉内放射治疗组靶血管失败率较 DES 组高 2 倍。TAXUS V ISR 研究共纳入 396 例 BMS-ISR 患者分别接受冠脉内放疗或紫杉醇 DES<sup>[15]</sup>。9 个月随访结果发现,DES 可显著减少血管再狭窄率及靶血管重建率。上述两项研究的 5 年随访结果依然显示 DES 优于冠脉内放疗。

#### 4.4 斑块消融技术

斑块消融的基本原理是基于如下假设:去除妨碍支架膨胀的腔内组织即可重新获得血管腔。IVUS 研究结果显示,与传统治疗方法相比,ISR 患者使用斑块烧灼技术可以获得更好的血管再通和更小残余新生内膜<sup>[16]</sup>。早期一些小样本研究中应用了定向斑块旋切术,但因为该技术无法应用于小血管及远端血管而难以推广应用,而 ISR 多发生于小血管及远端血管。小型单中心 ROSTER 研究纳入经 IVUS 确定为弥散型 BMS-ISR 并排除严重支架膨胀不良患者,研究结果显示与单纯球囊扩张相比,冠脉内旋切术可减少随访期内支架内残余狭窄及靶血管重建率<sup>[17]</sup>。而 ARTIST 研究共纳入 298 例弥散型 BMS-ISR 患者,该研究结果却显示冠脉内旋切术组再狭窄发生率、急性并发症发生率以及远期临床事件均高于单纯球囊扩张组。鉴于此,该治疗技术最终被迫叫停。然而,对于严重支架膨胀不良或支架内钙化的新生粥样硬化斑块所致 ISR,因病变难以扩张,冠脉内旋切术不失为一种紧急补救措施<sup>[18]</sup>。

#### 4.5 再次支架置入

##### 4.5.1 金属裸支架

对于 BMS-ISR 患者,IVUS 研究发现再次置入支架可以获得更大的急性管腔,术后即刻临床效果更好,而且不会出现单纯球囊扩张术后常见的早期管腔丢失现象。RIBS I 研究入选 450 例 BMS-ISR 患者,分别给予单纯球囊扩张或再次置入支架,造影结果显示,再次支架置入后因术后即刻管腔获得更大而效果更理想。然而 6 个月随访结果却发现再次支架置入组晚期管腔丢失率高于单纯球囊扩张组。最终两组最小管腔直径和直径狭窄百分比无显著差异。此外,两组患者再狭窄发生率均较高。虽然该研究并未证实 BMS 在 ISR 患者中应用的临床获益,但是有证据表明在以下两种病变类型中再次置入支架远期预后优于单纯球囊扩张:第一,大血管(直径 $\geq 3$  mm)病变;第二,ISR 病变累及支架边缘及边支血管<sup>[19]</sup>。

##### 4.5.2 药物洗脱支架

DES 将抗血栓和抗增殖的药物包被于冠脉支架上,置入

冠脉后药物在局部以“洗脱”方式缓慢释放,既能增加局部药物浓度,又能减少全身不良反应,从而降低再狭窄率<sup>[20]</sup>。早期观察性研究结果表明第一代 DES 再次置入对 ISR 患者安全有效,临床预后良好<sup>[21]</sup>。DES-ISR 的治疗极具挑战,总体而言,DES-ISR 的治疗效果不如 BMS-ISR。最初的观察性研究结果表明,DES 置入效果优于单纯球囊扩张和切割球囊,即使对于局灶型 DES-ISR,再次置入 DES 效果同样优于单纯球囊扩张<sup>[22]</sup>。然而,究竟是继续置入同种 DES 还是不同种 DES 出现争议。考虑到耐药性及特殊聚合物形成的问题,一种观点认为需要再次置入不同种的 DES。目前研究结果对于更换 DES 置入类型策略的疗效尚无定论。ISAR-DESIRE 2 研究纳入 450 例雷帕霉素 DES-ISR 患者,随机接受再次置入雷帕霉素支架或紫杉醇支架,结果显示两组晚期支架丢失率(0.40 比 0.38),再狭窄率(19.6% 比 20.6%)以及靶病变再次血运重建率(16.6% 比 14.6%)无差别,且两组安全性相当。该研究结果并不支持置入不同种 DES 获益的观点。因此,无需刻意选择不同种的 DES 再次置入<sup>[23]</sup>。RIBS III 研究入选 363 例 DES-ISR 患者比较再次置入同种与不同种 DES 的效果,该研究的主要发现为更换不同种 DES 临床结局优于再次置入同种 DES<sup>[24]</sup>。值得注意的是,该研究中对照组治疗措施包括单纯球囊扩张、BMS 置入及再次置入同种 DES,而单独比较置入不同种 DES 与同种 DES,两组治疗结果大体一致。此外,该研究发现第二代 DES 效果优于第一代 DES。

##### 4.5.3 药物球囊

虽然药物球囊对原位病变的疗效尚存在争议,但其用于 BMS-ISR 和 DES-ISR 却非常有效<sup>[25]</sup>。Scheller 等进行了第一项关于药物球囊治疗 ISR 的临床研究,共纳入 52 例 BMS-ISR 患者,结果显示药物球囊优于普通球囊。6 个月随访造影结果显示药物球囊组( $0.03 \pm 0.48$ ) mm 晚期管腔丢失显著低于普通球囊组( $0.74 \pm 0.86$ ) mm。随后的另一项研究中,对照组中普通球囊被置入 DES 取代,纳入 130 例 BMS-ISR 患者<sup>[26]</sup>。随访结果发现,与再次置入 DES 相比,药物球囊显著降低晚期管腔丢失(0.17 mm 比 0.38 mm),但是最小管腔直径与径向狭窄结果两组无差异。药物球囊在 DES-ISR 中应用的第一个研究共纳入 50 例患者,结果发现药物球囊临床及造影结果均优于普通球囊<sup>[27]</sup>。药物球囊组晚期管腔丢失显著改善(0.18 mm)。随后的另一项纳入 110 例 DES-ISR 患者的研究结果与此保持一致。最近的 ISAR-DESIRE 3 研究对比药物球囊、紫杉醇 DES 和普通球囊三者在 DES-ISR 中应用的效果,结果发现药物球囊并不劣于紫杉醇 DES,药物球囊与紫杉醇 DES 均优于普通球囊。药物球囊的先进性在于不需要增加第二层金属就可以用于治疗 DES-ISR<sup>[28]</sup>。实现了既治疗冠脉严重病变、改善冠脉血供和血管功能,又不在血管中留下永久性置入物<sup>[29]</sup>。

#### 5 其他辅助治疗

同所有冠脉内介入治疗一样,ISR 再次介入治疗之前同样需要应用抗血小板药物。使用 DES 或药物球囊的患者,根据各自临床表现,推荐接受 6~12 个月的抗血小板药物治疗<sup>[30]</sup>。早期的一些研究发现阿昔单抗对于治疗 ISR 效果显著,然而随后的一些研究却并未证实这一临床获益<sup>[31]</sup>。对于顽固性反复 ISR 患者,外科冠脉旁路移植术可作为一种治疗选择,特别是对于弥散型 ISR 以及伴随其他大血管相关的疾病。有研

究报道隐静脉移植在 ISR 患者中失败率较高。为改善患者远期预后, 这些患者应该考虑应用动脉桥。

## 5 结束语

基于目前的临床研究结果, 在所有可行的治疗 ISR 的方法中, DES 与药物球囊的临床及造影结果最令人满意。我们期待新的可以进一步改善 ISR 临床结局的治疗方法出现。

## 参考文献

- [1] Garc í a Del Blanco B, Rumoroso Cuevas JR, Hernández Hernández F, et al. Spanish Cardiac Catheterization and Coronary Intervention Registry. 22nd official report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Cardiac Catheterization and Interventional Cardiology (1990–2012). *Rev Esp Cardiol*, 2013, 66: 894–904.
- [2] Stefanini GG, Holmes DR Jr. Drug-eluting coronary-artery stents. *N Engl J Med*, 2013, 368: 254–265.
- [3] Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*, 2007, 356: 1030–1039.
- [4] Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10, 004 patients with surveillance angiography. *Heart*, 2014, 100: 153–159.
- [5] Byrne RA, Cassese S, Windisch T, et al. Differential relative efficacy between drug-eluting stents in patients with bare metal and drugeluting stent restenosis; evidence in support of drug resistance: insights from the ISAR-DESIRE and ISAR-DESIRE 2 trials. *EuroIntervention*, 2013, 9: 797–802.
- [6] Kuntz RE, Baim DS. Defining coronary restenosis. Newer clinical and angiographic paradigms. *Circulation*, 1993, 88: 1310–1323.
- [7] Alfonso F, Sandoval J, Cárdenas A, et al. Optical coherence tomography: from research to clinical application. *Minerva Med*, 2012, 103: 441–464.
- [8] 高静, 崔让庄, 刘寅, 等. 天津地区汉族人群 IL-10-592C/A 基因多态性与冠状动脉支架术后狭窄的关系. *中华医学遗传学杂志*, 2011, 28: 42–46.
- [9] Hernández RA, Macaya C, Iñiguez A, et al. Midterm outcome of patients with asymptomatic restenosis after coronary balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1992, 19: 1402–1409.
- [10] Finn AV, Nakazawa G, Kolodgie FD, et al. Temporal course of neointimal formation after drug-eluting stent placement: is our understanding of restenosis changing? *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 300–302.
- [11] Adamian M, Colombo A, Briguori C, et al. Cutting balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a matched comparison with rotational atherectomy, additional stent implantation and balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38: 672–679.
- [12] Albiero R, Silber S, Di Mario C, et al. Cutting balloon versus conventional balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: results of the Restenosis Cutting Balloon Evaluation Trial (RESCUT). *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 943–949.
- [13] Macander PJ, Roubin GS, Agrawal SK, et al. Balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis: feasibility, safety, and efficacy. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1994, 32: 125–131.
- [14] Holmes DR Jr, Teirstein P, Satler L, et al. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *JAMA*, 2006, 295: 1264–1273.
- [15] Stone GW, Ellis SG, O' Shaughnessy CD, et al. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within baremetal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA*, 2006, 295: 1253–1263.
- [16] Mintz GS, Hoffmann R, Mehran R, et al. In-stent restenosis: the Washington Hospital Center experience. *Am J Cardiol*, 1998, 81: 7E–13E.
- [17] Sharma SK, Kini A, Mehran R, et al. Randomized trial of Rotational Atherectomy Versus Balloon Angioplasty for Diffuse In-stent Restenosis (ROSTER). *Am Heart J*, 2004, 147: 16–22.
- [18] Vales L, Coppola J, Kwan T. Successful expansion of an underexpanded stent by rotational atherectomy. *Int J Angiol*, 2013, 22: 63–68.
- [19] Alfonso F, Melgares R, Mainar V, et al. Therapeutic implications of in-stent restenosis located at the stent edge. Insights from the Restenosis Intra-stent Balloon Angioplasty Versus Elective Stenting (RIBS) randomized trial. *Eur Heart J*, 2004, 25: 1829–1835.
- [20] 张庆辉, 周典贵, 白秀梅. 冠状动脉支架再狭窄防治办法. *中华现代内科学杂志*, 2006, 3: 1270–1271.
- [21] Lemos PA, van Mieghem CA, Arampatzis CA, et al. Post-sirolimuseluting stent restenosis treated with repeat percutaneous intervention: late angiographic and clinical outcomes. *Circulation*, 2004, 109: 2500–2502.
- [22] Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: 1897–1907.
- [23] 李浪. 药物洗脱支架再狭窄后治疗方法的选择. *中国循环杂志*, 2011, 26: 166–167.
- [24] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Dutary J, et al. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis. Results from a prospective multicenter study (RIBS III [Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent]). *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 728–737.
- [25] Byrne RA, Joner M, Alfonso F, et al. Drug-coated balloon therapy in coronary and peripheral artery disease. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11: 13–23.
- [26] Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*, 2009, 119: 2986–2994.
- [27] Habara S, Mitsudo K, Kadota K, et al. Effectiveness of paclitaxeluting balloon catheter in patients with sirolimus-eluting stent restenosis. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4: 149–154.
- [28] Byrne RA, Neumann FJ, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE3): a randomised, open-label trial. *Lancet*, 2013, 381: 461–467.
- [29] 杨伟宏, 乔树宾. 药物洗脱球囊的现状与展望. *中国循环杂志*, 2015, 30: 409–412.
- [30] Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*, 2010, 31: 2501–2555.
- [31] Mukherjee D, Reginelli JP, Moliterno DJ, et al. Unexpected mortality reduction with abciximab for in-stent restenosis. *J Invasive Cardiol*, 2000, 12: 540–544.

(收稿日期: 2015-12-04)

(编辑: 曹洪红)