

# 重复支架置入术治疗药物洗脱支架再狭窄的研究进展

高柳 综述 袁晋青 审校

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外心血管病医院 国家心血管病重点实验室, 北京 100037)

## Progress in Treatment for Drug-eluting Stent Restenosis by Re-implementation of Stents

GAO Liu, YUAN Jingqing

(National Center for Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital and Cardiovascular Institute, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China)

文章编号:1004-3934(2015)05-0555-04

中图分类号:R318.11;R815

文献标志码:A

DOI:10.3969/j.issn.1004-3934.2015.05.008

**摘要:** 药物支架置入术后再狭窄是目前冠心病介入治疗的难题和研究热点。由于药物支架再狭窄的机制和特点较裸支架有较大区别,因此关于其最佳治疗方式尚存争议。近年来一些大型研究的结果相继问世,为临床医生在再狭窄治疗时的策略选择提供了非常有价值的参考。现总结关于药物支架再狭窄的机制、重复支架置入术治疗再狭窄的地位、支架选择和评估手段方面的最新观点,以期指导临床实践和研究。

**关键词:** 冠心病;药物洗脱支架;再狭窄

**Abstract:** Restenosis after the implementation of drug-eluting stents is currently a difficult problem. There is significant discussion about the best treatment of restenosis of drug-eluting stents, because its mechanisms and characteristics differ from bare stents. In recent years, large studies have shown results on this topic, which can help clinicians to choose treatment strategies effectively. This essay aims to summarize current views to help clinical practice and research about the mechanisms of restenosis of drug-eluting stents, the status of re-implementation of stents, stent choices and evaluation methods.

**Key words:** coronary heart diseases; drug-eluting stent; restenosis

随着药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)在临床上的广泛应用,冠状动脉支架术后再狭窄问题已经得到很大程度的改善,但由于接受冠状动脉介入治疗的患者数量庞大,面临术后再狭窄问题的患者基数众多,因此再狭窄问题仍无法忽视。目前,DES再狭窄的治疗方式包括传统球囊成形术、切割球囊、重复支架置入术、血管内放射疗法、药物洗脱球囊和冠状动脉搭桥术等,其中重复支架置入术作为最直观和传统的方法,在临床上占据十分重要的位置,现对近年来相关研究进展做一综述。

### 1 DES术后再狭窄机制

除了和传统金属裸支架相似的血管弹性回缩、内膜增生、炎症反应、血管重构以及支架本身质量和技

术原因外,DES再狭窄尚具有自身的一些特殊机制。

#### 1.1 药物抵抗

目前临床上应用的DES其所使用的药物主要有雷帕霉素及其衍生物和紫杉醇。雷帕霉素是一种亲脂性大环内酯类抗生素,可抑制处于G1期的细胞向S期转化,抑制细胞增殖。紫杉醇是一种具有独特抗癌活性的化合物,可阻断细胞分裂而使细胞发育停滞于G0/G1期,从而抑制血管平滑肌细胞的分裂增殖迁移和信息传输。目前的资料表明基因突变能影响机体对这些药物的敏感性,导致对雷帕霉素及其衍生物与紫杉醇的抵抗。紫杉醇耐药可能与微管相关结合蛋白的变异有关<sup>[1]</sup>,但目前尚没有单一标志物能特异性地预测紫杉醇的药物敏感性。

## 1.2 支架膨胀不良

支架膨胀不良是支架内再狭窄非常重要的机制,尤其是长支架。很多支架膨胀不良在血管造影中不易发现,当支架的横截面面积明显小于同一位置血管的横截面积、相邻位置支架的横截面积或参考血管管腔的面积时应该考虑支架膨胀不良<sup>[2]</sup>。血管内超声显像(intravascular ultrasound, IVUS)可以用来确定是否有支架膨胀不良,支架膨胀面积  $< 5 \text{ mm}^2$  就可以确定属于支架膨胀不良。此外,对于 DES 某一部分过敏、支架断裂或脱落等也是造成支架置入术后再狭窄的重要因素。

## 2 再狭窄的形态学分型

目前最普遍应用的是 Mehran 再狭窄分型<sup>[3]</sup>,对预后具有重要的预测价值。它根据冠状动脉造影结果将再狭窄分为 4 型:Ⅰ型为局限型,指狭窄长度  $\leq 10 \text{ mm}$ ,狭窄位于支架内或支架边缘局部。Ⅱ型为弥漫型,指狭窄长度  $> 10 \text{ mm}$ ,但狭窄仍位于支架内。Ⅲ型为弥漫增生型,指狭窄长度  $> 10 \text{ mm}$ ,超出支架边缘。Ⅳ型为完全闭塞型,指心肌梗死溶栓治疗血流分级血流 0 级的再狭窄病变。Mehran 分型对预后具有重要的预测价值,随着再狭窄分型从Ⅰ级到Ⅳ级,靶病变重建率相应增加。Lemos 等<sup>[4]</sup>的研究表明,DES 再狭窄是以Ⅰ型为主,且大多狭窄发生在支架内。了解 DES 再狭窄的形态学分型,更重要的意义在于理解再狭窄背后的病理生理学机制,从而指导下一步的治疗。

## 3 重复支架置入术治疗 DES 再狭窄疗效肯定

针对 DES 再狭窄后治疗方式而设计的大型随机对照试验并不多见,但目前已公布的研究结果均不同程度肯定了重复支架置入术在治疗 DES 再狭窄方面的有效性。其中 RIBS-III 研究是一项前瞻性、多中心研究,研究试图评估对 DES 内再狭窄患者行重复冠状动脉内支架置入术的效果。推荐策略是再次置入不同 DES,非推荐策略包括再次置入相同 DES、裸支架和球囊血管成形术。主要影像学终点为 9 个月随访时 DES 内的最小管腔直径。主要临床终点为心血管死亡、心肌梗死、靶病变重复血运重建的复合终点。研究连续入选 363 例 DES 内再狭窄的患者。其中 274 例患者(75%)采用不同 DES 策略,89 例患者(25%)采用了非推荐策略。使用倾向性评分分析调整后,结果表明:推荐策略组在再狭窄率、最小管腔直径、无事件生存方面都有显著性改善,从而提示对于 DES 再狭窄的患者,采用再次置入不同的 DES 能提供更好的晚期临床和血管造影结果<sup>[5]</sup>。ISAR-DESIRE3 试验旨在评估紫杉醇洗脱球囊(PEB)、紫杉醇洗脱支架(PES)

和球囊血管成形术在 DES 再狭窄患者中的疗效。试验纳入了德国三个中心共 402 例年龄超过 18 岁,至少有 50% 再狭窄的任何雷帕霉素洗脱支架置入后患者。被随机接受 PEB、PES 或单独球囊血管成形术治疗。主要终点是随访血管造影在 6~8 个月内发生的管径狭窄。试验结果表明,PEB 和 PES 优于单纯球囊血管成形术,各组之间死亡、心肌梗死或靶病变血栓形成率没有显著差异<sup>[6]</sup>。随永刚等<sup>[7]</sup>对北京阜外医院 985 例接受了重复 DES 置入治疗的 DES 再狭窄患者进行了 6 个月和 12 个月的随访,以主要不良心血管事件为终点事件,结果表明无论支架内再狭窄的类型如何,重复 DES 置入治疗都具有良好的安全性和有效性。

2014 年 9 月,TCT 2014 年会报道了 RIBS-IV 试验的最新结果<sup>[8]</sup>。RIBS-IV 试验是一个多中心、前瞻性的随机对照试验,研究招募了 309 例 DES 再狭窄患者,最长随访时间为 1 年。研究旨在对比紫杉醇药物洗脱球囊与依维莫司 DES 置入治疗,对支架内再狭窄的疗效,主要终点是 9 个月随访期间,最小管腔直径,次要终点是 9 个月内,评估管径狭窄、血管造影晚期管腔丢失和超过 50% 的再狭窄。结果表明,9 个月的随访期后 DES 组的最小管腔直径事件较多。经过 12 个月的随访发现,DES 治疗组患者更不易遭受目标血管病变新生血管形成(96% vs 87%,  $P=0.008$ )。经过 1 年的随访发现,DES 组的严重不良心脏事件发生率(包括心脏性死亡、心肌梗死和靶血管重建)较低(10% vs 18%,  $P=0.044$ )。此项研究结果表明,至少目前来看,重复支架置入术在治疗 DES 再狭窄方面的地位是难以动摇的。

## 4 再次置入的支架选择尚存争议

ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) 研究是首个针对 DES 再狭窄治疗方式的大型、随机对照研究,旨在比较对于置入西罗莫司洗脱支架(SES)术后再狭窄患者,重新置入相同 SES 或 PES 的预后是否有所差异。试验选取了 450 例 SES 术后再狭窄的患者,按照是否合并糖尿病分为两组,在每组中,患者随机接受了 SES(相同支架)或 PES(不同支架)置入治疗,分别对比 6~8 个月后各自的支架内晚期管腔丢失、支架再狭窄率、靶血管血运重建率、全因死亡或心肌梗死发生率以及 12 个月时的支架内血栓形成发生率。试验结果表明,无论是否合并糖尿病,DES 再狭窄患者,置入相同或不同的 DES 再狭窄具有相似的安全性和有效性<sup>[9]</sup>。这似乎与之前从病理生理学和药物抵抗学说的认知有所矛盾,但目前多数专家仍倾向于对于药物支架再狭窄应尽量选用和

之前不同药物的涂层支架。

## 5 IVUS 和光学相干断层扫描有望成为新型经皮冠状动脉介入术后评估手段

糖尿病、血清炎症指标水平增高、冠状动脉复杂病变、抗血小板药物抵抗等均被认为是 DES 再狭窄的危险因素,但目前仍缺乏针对 DES 后再狭窄有效的预测因素。因此有效的术后评估手段,更早和更特异地发现与避免引起 DES 再狭窄的病因至关重要。

目前常用的支架术后复查手段包括冠状动脉 CT 血管成像和冠状动脉造影,其中冠状动脉造影被认为是诊断冠状动脉狭窄和冠状动脉支架术后再狭窄的“金标准”,但冠状动脉造影所显示的是血管腔的轮廓,其精度受到投照平面、术者经验等制约,难以准确反映某些临界病变,也不能对管壁斑块性质、支架形态及贴壁情况作出精确显示。

IVUS 是近年来新兴的一种检查方法,不仅可以了解血管腔的形态,还能显示管壁的结构、斑块的稳定性和病变的性质,在评价冠状动脉支架术后支架膨胀和贴壁情况时准确性要明显高于常规冠状动脉造影和冠状动脉 CT 血管成像,在评价支架置入术后再狭窄方面有着重要的诊断和治疗意义。有研究显示,在使用金属裸支架时,即使达到冠状动脉造影效果理想,IVUS 显示仍有  $>80\%$  的支架没有得到充分扩张<sup>[10]</sup>。而测定的支架内最小横截面积(minimum stent area, MSA)是预测 DES 发生再狭窄的重要因素,但关于 MSA 的合适范围尚未达成共识。SIRIUS 研究中发现置入雷帕霉素 DES 后,最小面积  $5.0 \text{ mm}^2$  时对预测支架内再狭窄有较高的敏感性和特异性,阳性预测值达  $90\%$ 。Hong 等<sup>[11]</sup> 在 550 例患者中置入 670 枚支架,随访 6 个月后,对 449 例患者 543 个病变复查冠状动脉造影和 IVUS 检查,发现支架内再狭窄率和靶病变再次血运重建率分别是  $3.9\%$  和  $1.7\%$ ,  $\text{MSA} < 5.5 \text{ mm}^2$  和支架长度  $> 40 \text{ mm}$  是 IVUS 预测支架内再狭窄的良好指标,如患者的  $\text{MSA} \geq 5.5 \text{ mm}^2$  且支架长度  $< 40 \text{ mm}$ ,再狭窄率为  $0.4\%$ ,  $\text{MSA} < 5.5 \text{ mm}^2$  且支架长度  $> 40 \text{ mm}$ ,再狭窄率为  $17.7\%$ 。根据以上研究,置入支架时应尽量选择短的支架( $< 40 \text{ mm}$ ),并获得尽量大的  $\text{MSA}$  ( $> 5.5 \text{ mm}^2$ ),以降低支架再狭窄的发生率。

目前还没有直接探索 IVUS 和 DES 再狭窄治疗的研究问世,对比 IVUS 和常规冠状动脉造影指导经皮冠状动脉介入术(PCI)预后的研究也较少见。在 HOME DES IVUS 研究中,入选了 905 例接受直接 PCI 的急性心肌梗死患者,其中 382 例患者接受了 IVUS 指导下的 PCI 治疗,另外一组患者接受了造影指导下的 PCI 治疗。结果显示,两组一年内的支架内血栓发

生率无明显差异。但在一项纳入 1 个小型随机试验和 10 个观察性研究共计 19 619 例患者的 meta 分析中显示,IVUS 引导下的 DES 置入病死率、严重心脏不良事件和支架血栓发生率更低<sup>[12]</sup>。2011 年, Kang 等<sup>[13]</sup> 的研究结果表明,在左主干病变的患者采取 IVUS 指导的支架置入术可以降低严重不良心脏事件。在 ADAPT-DES 研究中纳入了 8 583 例患者,研究表明,相较常规冠状动脉造影,IVUS 引导下的 DES 置入一年,支架血栓形成、心肌梗死和严重心脏不良事件风险更低<sup>[14]</sup>。这些研究结果之间的差异可能与近年来冠心病患者的药物治疗进展有关。目前认为,在急性冠状动脉综合征和复杂病变患者中,IVUS 的使用可以使患者更大获益。

光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)是一种依靠光的相干性来获取人体器官断层图像的成像方式。OCT ( $10 \sim 20 \mu\text{m}$ ) 的分辨率大约是 IVUS ( $100 \sim 150 \mu\text{m}$ ) 的 10 倍<sup>[15]</sup>。对于常规冠状动脉造影和 IVUS 无法发现的自发夹层和切割球囊扩张后内膜的多重撕裂等, OCT 均可很好地提供相关信息<sup>[16-17]</sup>。一项 OCT 与 IVUS 的研究表明,  $2/3$  的雷帕霉素 DES 被厚度  $< 100 \mu\text{m}$  的新生内膜覆盖,这超出了 IVUS 的分辨能力范围<sup>[18]</sup>。所以 OCT 是对置入 DES 的患者进行随访时最有用的工具,而且能凭借其较高的分辨率识别薄的新生内膜。蒋晓栋等<sup>[19]</sup> 利用 OCT 技术对冠状动脉造影及 PCI 患者进行血管检查,发现 53 枚支架中 41 枚可见不同程度的组织脱垂,有 13 枚支架共计 28 个支架贴壁不良,并证实 OCT 可以清晰地显示冠状动脉情况、辨别不同斑块、斑块破裂和血栓,精确测量管腔狭窄程度。Magnus 等<sup>[20]</sup> 利用 OCT 和 IVUS 比较了冠状动脉支架置入的变异性,结果表明相较 IVUS, OCT 在评判冠状动脉支架的置入情况时可以提供更加精确的图像。OCT 由于其较高的分辨率,在评价 PCI 前后管壁结构的能力方面有自己独特的优势,但由于设备昂贵、操作复杂等条件限制,目前其仅在少数大型研究中心得到应用,尚未大规模临床推广。

目前尚没有公开发表的研究针对 DES 再狭窄后重复置入支架治疗的最佳手术方式进行探讨,临床上主要根据影像学表现及以往的经验对再狭窄病变进行处理。北京阜外医院针对 DES 再狭窄,主张根据患者的临床情况、病变特点、原支架结构等综合选择治疗策略,如换用异种支架,选用耐高压球囊对贴壁不良或扩张不充分的支架进行原位扩张,对 DES 边缘效应引起的再狭窄可选用合适长度的 DES 进行完全覆盖,对于局限性再狭窄病变可选用药物球囊或 DES 再

次置入等<sup>[21]</sup>。对于反复药物支架术后再狭窄的患者,药物球囊的使用更为多见。

## 5 小结

药物支架术后再狭窄的最佳治疗方式尚无定论。目前针对药物支架术后重复支架置入术的研究均肯定重复支架置入术的地位。基于再狭窄病理生理学机制认识的进步和对再狭窄影像学的合理评估,可以指导医生选择更加有效的治疗方式。但综合而言,对药物支架术后再狭窄的治疗仍是临床中的难题,对术后治疗方式的合理运用、再次置入支架的选择、术后药物治疗等方面尚缺乏合理的研究证据,需要研究者的进一步探索。

## 【参考文献】

- [1] Orr GA, Verdier-Pinard P, McDaid H, et al. Mechanisms of Taxol resistance related to microtubules[J]. *Oncogene*, 2003, 47(22):7280-7295.
- [2] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: intravascular ultrasound analysis[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(1):9-14.
- [3] Cutlip DE, Windecker S, Mehran R, et al. Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions[J]. *Circulation*, 2007, 5(1):2344-2351.
- [4] Lemos PA, Hoye A, Goedhart D, et al. Clinical, angiographic, and procedural predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in complex patients: an evaluation from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study[J]. *Circulation*, 2004, 109(11):1366-1370.
- [5] 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])[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(7):728-737.
- [6] Byrne RA, Neumann F, Mehili J, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865):461-467.
- [7] 随永刚, 滕思勇, 裴汉军, 等. 药物洗脱支架内再狭窄再次置入支架的远期疗效和安全性[J]. *疑难病杂志*, 2014, 6:555-557.
- [8] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. Rationale and design of the RIBS IV randomised clinical trial (drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents for patients with drug-eluting stent restenosis) [J/OL]. *EuroInter-*

vention, 2014, doi: 10.4244/EIJY14M09\_07[Epub ahead of print].

- [9] Kufner S, Byrne RA, de Waha A, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in diabetic and non-diabetic patients within sirolimus-eluting stent restenosis: results from the ISAR-DESIRE 2 trial[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2014, 15(2):69-75.
- [10] Goldberg SL, Colombo A, Nakamura S, et al. Benefit of intracoronary ultrasound in the deployment of Palmaz-Schatz stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1994, 24(4):996-1003.
- [11] Hong MK, Mintz GS, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound predictors of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(11):1305-1310.
- [12] Zhang Y, Farooq V, Garcia-Garcia HM, et al. Comparison of intravascular ultrasound versus angiography-guided drug-eluting stent implantation: a meta-analysis of one randomised trial and ten observational studies involving 19,619 patients[J]. *EuroIntervention*, 2012, 8:855-865.
- [13] Kang SJ, Ahn JM, Song H, et al. Comprehensive intravascular ultrasound assessment of stent area and its impact on restenosis and adverse cardiac events in 403 patients with unprotected left main disease[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4:562-569.
- [14] Witenbichler B, Maehara A, Weisz G, et al. Relationship between intravascular ultrasound guidance and clinical outcomes after drug-eluting stents: the assessment of dual antiplatelet therapy with drug-eluting stents (ADAPTDES) study[J]. *Circulation*, 2014, 129:463-470.
- [15] Brezinski ME, Tearney GJ, Bouma BE, et al. Imaging of coronary artery microstructure (in vitro) with optical coherence tomography[J]. *Am J Cardiol*, 1996, 77(1):92-93.
- [16] Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography assessment of the acute effects of stent implantation on the vessel wall: a systematic quantitative approach[J]. *Heart*, 2009, 95(23):1913-1919.
- [17] Terashima M, Rathore S, Suzuki Y, et al. Accuracy and reproducibility of stent-strut thickness determined by optical coherence tomography[J]. *J Invasive Cardiol*, 2009, 21(11):602-605.
- [18] Matsumoto D, Shite J, Shinke T, et al. Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(8):961-967.
- [19] 蒋晓栋, 吴永健, 俞梦越, 等. 光学相干断层成像在经皮冠状动脉介入治疗前后的应用[J]. *中国循环杂志*, 2010, 6:424-427.
- [20] Magnus PC, Jayne JE, Garcia-Garcia HM, et al. Optical coherence tomography vs intravascular ultrasound in the evaluation of observer variability and reliability in the assessment of stent deployment: The OCTIVUS Study[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015, 86(2):229-235.
- [21] 乔树宾, 戴军, 胡春环, 等. 心血管介入治疗高级培训教程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:224-225.

收稿日期:2015-04-21