

· 综述 ·

冠状动脉支架置入术后再狭窄的治疗研究进展

何晨 综述 袁晋青 审校

(北京协和医学院 中国医学科学院 国家心血管病中心 阜外医院心血管内科, 北京 100037)

【摘要】 药物洗脱支架的出现虽然明显降低再狭窄率;但是支架内再狭窄依然是一个重要的临床问题。最近,针对支架内再狭窄出现了很多新的治疗方案。现综述最近的临床数据和治疗进展,用以帮助临床决定裸支架和药物洗脱支架相关的再狭窄的治疗策略。

【关键词】 药物洗脱支架;经皮冠状动脉介入治疗;支架再狭窄

【中图分类号】 R541.4;R815

【文献标志码】 A

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.04.006

Current Treatment of In-stent Restenosis

HE Chen, YUAN Jinqing

(Department of Cardiology, Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College, Beijing 100037, China)

【Abstract】 Although drug-eluting stents have drastically reduced the incidence of in-stent restenosis, it remains a highly significant clinical problem. Recently many new therapeutic options regarding this phenomenon have occurred. In this paper, we systematically reviewed the clinical trial data and treatment advances for helping to decide which therapeutic options related to bare-eluting stents and drug-eluting stents should be chosen.

【Key words】 Drug-eluting stents; Percutaneous coronary intervention; In-stent restenosis

冠状动脉支架置入术已经成为冠心病的有效治疗方法之一;但是金属裸支架时代,再狭窄是影响远期疗效的主要问题。再狭窄原因复杂,机制目前未完全明了。药物洗脱支架的出现虽然明显降低再狭窄率;但由于药物洗脱支架广泛应用于很多复杂病变,甚至出现很多超适应证使用的情况,其再狭窄率仍在 5%~15%^[1-2]。同时药物洗脱支架术后 1 年出现的晚期追赶现象,也得到医学界的重视^[3]。因此支架内再狭窄依然是引起症状复发和再次血运重建的重要原因。再狭窄不是一个随机发生的现象,特定的患者出现再狭窄的概率明显增加^[4]。再狭窄后如何进行下一步治疗仍是临床热点问题。传统单纯球囊扩张、切割球囊成形术、药物球囊扩张、金属裸支架和药物洗脱支架置入、冠状动脉旁路移植术都是可选择的治疗方案。如何选择合适的治疗措施是治疗再狭窄时最困难的部分。现将近几年来冠状动脉支架内再狭

窄的治疗研究进展综述如下。

1 定义和类型

支架内再狭窄可以分为临床定义和造影定义。造影定义是指随访造影狭窄直径 > 50%。临床定义是指有缺血证据,伴随之前治疗过的血管狭窄 > 50% 或者支架内再狭窄 > 70% 无缺血证据^[5]。再狭窄类型可分为 4 种:(1)局灶型:再狭窄位于支架内且长度 ≤ 10 mm;(2)弥漫型:再狭窄位于支架内,长度 > 10 mm;(3)增殖型:再狭窄延伸到支架外且长度 > 10 mm;(4)闭塞型:支架内血管完全闭塞^[6]。

2 临床危险因素

导致再狭窄的临床因素较为复杂,相关研究显示:(1)糖尿病和有再狭窄病史者显著增加再狭窄发病率^[7];(2)高血糖导致内皮功能损伤和促炎反应,从而增加再狭窄风险^[8];(3)高血压和再狭窄都和内皮功能不良相关,但与再狭窄因果关系不明^[9];(4)年龄

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81470486)

作者简介:何晨(1985—),主治医师,博士,主要从事冠心病研究。Email: hche@163.com

通信作者:袁晋青(1962—),主任医师,博士,主要从事冠心病研究。Email: jiquan29007@sina.com

有增加再狭窄风险的趋势^[10]; (5) 吸烟会增加冠心病发病风险, 但吸烟与再狭窄发病率关系仍有争议^[11]。有些患者易反复发生再狭窄, 这可能和患者的基因遗传背景相关。

血管病变特征和手术操作同样会影响再狭窄的发病率。血管病变长度和再狭窄密切相关, 支架血管长度越长, 再狭窄发病率越高^[12]。小血管和支架术后最小管腔直径同样会增加再狭窄发病率。此外复杂病变如钙化、弯曲、完全闭塞以及手术操作中置入多个支架、支架断裂均导致再狭窄率增加^[13]。有文献报道, 血管内超声指导的支架置入可明显降低再狭窄率, 尤其在长病变中^[14]。

3 单纯球囊扩张和切割球囊治疗

单纯球囊扩张是治疗支架内再狭窄最早的策略之一。操作简单、短期效果良好、并发症低, 对于部分局灶型病变效果良好, 然而对弥漫型病变而言, 单纯球囊扩张远期结果差, 再狭窄复发率高。Ko 等^[15]的研究表明, 在弥漫性病变中球囊扩张与药物洗脱支架相比, 2 年内未行靶血管重建的患者明显降低 (75.2% vs 94.3%, $P < 0.001$)。因此在大部分的再狭窄患者中, 单纯球囊扩张并非首选和单独采用的治疗方案。对于再狭窄的患者, 临床预测球囊扩张后再狭窄的因素和首次介入治疗病变类似。术中如何采用最优化治疗技术 (如球囊长度、大小、最大压力) 依然没有明确结果, 一般采用球囊与血管比为 1.1:1。在支架膨胀不全的患者中, 推荐使用高压球囊扩张。选择球囊长度应该短于整个支架长度。应该注意避免球囊边缘相关的并发症, 尤其应该预防球囊滑出支架以外^[16]。总体而言, 如果是支架膨胀不全导致的再狭窄, 或者患者无法耐受长期双联抗血小板治疗, 单纯球囊扩张仍然是一个可以考虑的选择; 但随着切割球囊、药物球囊的出现和迅速发展, 单纯球囊扩张的应用已经越来越少。

切割球囊扩张时可以纵向的切开病变, 并有利于下一步的挤压。从机械原理上来说, 对阻塞性的病变, 不仅可以减少所需的扩张压力, 而且可以避免球囊滑动导致的血管损伤, 明显减少术中的风险, 增加手术成功率^[17]。REDUCE III 研究显示: 血管内超声指导下, 切割球囊成形术后置入金属裸支架, 其远期再狭窄率与药物洗脱支架类似 (6.6% vs 5.0%, $P = 0.582$)^[18]。然而此后的相关研究并未观察到相似结果。Park 等^[19]研究显示: 切割球囊可能导致心肌梗死风险增加。因此目前切割球囊在再狭窄病变中的应用仍以配合支架或者药物球囊为主, 很少单独应

用, 其安全性和适应证仍需进一步研究明确。

4 冠状动脉内放射治疗

冠状动脉内放射治疗可以抑制增生反应, 并明显降低临床和造影的再狭窄率。多个随机临床试验证明腔内放射治疗有效, 并优于球囊扩张^[20]。 β 和 γ 射线均可降低再狭窄率。 γ 射线组织穿透力更强, 但不易于辐射防护。 β 射线组织穿透力较弱, 治疗照射剂量不易掌握。早期几项临床试验显示: 在金属裸支架相关的再狭窄病变中, 腔内放射治疗与药物洗脱支架相比, 远期靶血管重建率明显增加。Oliver 等^[21]的 meta 分析显示: 在金属裸支架相关的再狭窄病变中, 药物洗脱支架优于腔内放射治疗效果, 可降低再次血运重建风险 ($OR\ 0.51$, 95% $CI\ 0.36 \sim 0.71$)、主要心血管不良事件 (MACE) ($OR\ 0.55$, 95% $CI\ 0.39 \sim 0.79$) 和二次再狭窄风险 ($OR\ 0.57$, 95% $CI\ 0.40 \sim 0.81$)。然而对于药物洗脱支架相关的再狭窄, Maluenda 等^[22]的研究显示: 腔内放射治疗与药物洗脱支架相比, 1 年随访 MACE 率无显著性差异 (17.5% vs 14.1%, $P = 0.57$)。由于腔内放射治疗操作过程复杂, 需要特殊仪器, 导致目前临床使用很少; 但仍然是一个潜在的治疗药物洗脱支架内再狭窄的可行方法。

5 再次支架置入

对于首次介入治疗病变, 药物洗脱支架置入明显降低远期再狭窄率。同样对于金属裸支架导致的再狭窄, 再次置入药物洗脱支架也是主要治疗方法。有关金属裸支架再狭窄的多项试验表明: 对于此类患者, 置入药物洗脱支架的有效性和安全性良好, 远期结果优于单纯球囊扩张^[15]、腔内放射治疗^[21]和金属裸支架置入^[23]。对于药物洗脱支架相关的再狭窄, Almalla 等^[24]的研究表明, 依维莫司药物洗脱支架相关再狭窄病变中, 再次置入药物洗脱支架的疗效却不甚理想, 风险明显高于裸支架相关再狭窄病变 (靶血管重建 23.3% vs 1.6%, $P = 0.002$; 心肌梗死 13.3% vs 0%, $P = 0.017$; MACE 率 30% vs 4.6%, $P = 0.003$)。观察性的研究结果认为, 对于药物洗脱支架引起的再狭窄病变, 再次置入药物洗脱支架依然优于单纯球囊扩张或切割球囊成形术^[25]。目前, 再次置入药物洗脱支架是临床处理再狭窄病变常用的方法。

药物洗脱支架的再狭窄可能与患者对药物的反应性不同有重要相关性。这为转换不同的药物洗脱支架提供了理论依据。Alfonso 等^[26]的研究将莫司类支架和非莫司类支架分别作为两个组, 结果显示药物洗脱支架引起的再狭窄, 置入不同的药物洗脱支架可得到更好的临床获益, 9 个月的随访结果显示: 转换药

物洗脱支架组最小管腔直径更大 $[(1.86 \pm 0.7) \text{ mm}$ vs $(1.40 \pm 0.8) \text{ mm}$, $P=0.003$],再狭窄率更低(22% vs 40%, $P=0.008$);但之后的一些临床研究没有得到同样的结果。Nojima 等^[27]的结果显示:转换置入不同的药物洗脱支架 6 个月靶血管重建率无明显差别(15.8% vs 16.5%, $P=0.91$)。相同药物洗脱支架治疗和不同药物洗脱支架治疗对比试验,不仅仅存在着药物的差异,还有其他很多方面的差异,这些都会影响试验结果。药物抵抗一般被认为会导致弥漫性再狭窄,因此未来对于弥漫性再狭窄病变转换药物洗脱支架是否获益需要进一步研究明确。

有部分患者反复发生药物洗脱支架内再狭窄,临床处理也极为困难,最佳治疗方案仍不明确。尽管很多患者使用了高压球囊扩张,支架依然膨胀不良。有报道指出如果存在严重支架膨胀不良,可以考虑用旋切技术切除支架^[28];但是这种技术获益和风险仍需进一步评估。此类患者如果再次置入药物洗脱支架,将导致血管内重叠多个支架,可能会进一步增加再狭窄风险,因此常推荐行外科搭桥手术。

6 药物球囊

内皮细胞依附支架结构过度增生被认为是导致远期管腔丢失的重要原因。因此即使再次置入药物洗脱支架,再狭窄发生率依然很高。这就导致了药物球囊的产生和发展。在首次介入治疗病变中应用药物球囊依然有争议,但是再狭窄患者中使用药物球囊已被证实有效^[29]。RIBS V 研究在金属裸支架相关的再狭窄患者中,将药物球囊和第二代依维莫司药物洗脱支架进行比较,1 年随访结果显示药物球囊和药物洗脱支架同样安全有效(MACE 率 8% vs 6%, $P=0.6$;靶血管重建率 6% vs 2%, $P=0.17$),依维莫司支架远期造影管腔直径较大 $[(2.36 \pm 0.6) \text{ mm}$ vs $(2.01 \pm 0.6) \text{ mm}$, $P<0.001$]^[30]。药物球囊的有效性在药物洗脱支架相关再狭窄中也同样得到验证。ISAR-DESIRE 3 研究使用紫杉醇球囊、紫杉醇支架和单纯球囊进行对比,6~8 个月后复查造影显示紫杉醇球囊和紫杉醇支架狭窄直径百分比类似(38% vs 37.4%, $P=0.80$),均优于单纯球囊扩张(54.1%, $P<0.001$)^[31]。RIBS IV 研究显示:在药物洗脱支架相关的再狭窄患者中,1 年随访结果显示依维莫司药物洗脱支架优于紫杉醇药物洗脱球囊(MACE 率 10% vs 18%, $P=0.04$;靶血管重建率 8% vs 16%, $P=0.035$)^[32]。

虽然目前药物球囊还有很多问题需要进一步研究明确,如远期疗效,是否联合应用切割球囊以及那

种药物效果更好;但是对于药物洗脱支架相关的再狭窄病变、多层支架的病变、大的分支病变及不能耐受双联抗血小板治疗的患者,药物球囊可以考虑作为优先选择的治疗方案。对于支架断裂、增殖型病变,则应该优先考虑药物洗脱支架置入。

7 外科搭桥手术

外科搭桥手术一般被认为是临床上再狭窄最后的治疗策略。目前尚没有对再狭窄患者进行外科手术远期预后的研究报道。这种治疗策略对于一些复杂的病例可以考虑作为一线治疗,如多支血管的再狭窄、弥漫再狭窄病变、反复置入支架的再狭窄病变、基因型强烈预示再狭窄的患者及无法耐受双联抗血小板治疗的患者。

8 总结

虽然药物洗脱支架的出现大大的降低了再狭窄的发生率;但是再狭窄病变依然是临床上常见的问题。药物洗脱支架置入数量的迅速增加和在复杂病变中的广泛应用,使得药物洗脱支架相关的再狭窄病例更为常见。从目前的临床证据来看,药物洗脱支架和药物球囊临床效果最好。虽然再狭窄的机制仍不明确,但是对其机制的深入研究有利于对冠心病的深刻认识以及开发新的支架。根据基因型的不同实行个体化的治疗策略将是未来发展主流。

[参考文献]

- [1] Takeshi T, Kazushige K, Seiji H, et al. The incidence of peri-stent contrast staining after paclitaxel-coated balloon dilatation for in-stent restenosis lesions: a comparison with drug-eluting stent[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(12 Suppl): I A1884.
- [2] Cassese S, Byrne RA, Tada T, et al. Incidence and predictors of restenosis after coronary stenting in 10 004 patients with surveillance angiography[J]. *Heart*, 2013, 100(2): 153-159.
- [3] Hara H, Aoki J, Tanabe K, et al. Incidence and predictors for late target lesion revascularization after sirolimus-eluting stent implantation[J]. *Circ J*, 2013, 77: 988-994.
- [4] Hoppmann P, Koch W, Laugwitz KL, et al. Genetic risk of restenosis after percutaneous coronary interventions in the era of drug-eluting stents[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(8): 658-664.
- [5] Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-Stent restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(23): 1897-1907.
- [6] Minha S, Pichard AD, Waksman R, et al. In-stent restenosis of drug-eluting stents[J]. *Future Cardiol*, 2013, 9(5): 721-731.
- [7] Strauss BH. Diabetic patients receiving bare-metal stents: no option patients? [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 61(16): 1686-1687.
- [8] Mavromatis K, Samady H, King SB. Revascularization in patients with diabetes: PCI or CABG or none at all[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2015, 17(3): 565.
- [9] Tocci G, Barbato E, Coluccia R, et al. Blood pressure levels at the time of percutaneous coronary revascularization and risk of coronary in-stent restenosis[J]. *Am J Hypertens*, 2016, 29(4): 509-518.
- [10] Taniwaki M, Stefanini GG, Silber S, et al. 4-Year clinical outcomes and predic-

- tors of repeat revascularization in patients treated with new-generation drug-eluting stents: a report from the RESOLUTE All-Comers Trial (A Randomized Comparison of a Zotarolimus-Eluting Stent With an Everolimus-Eluting Stent for Percutaneous Coronary Intervention) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(16): 1617-1625.
- [11] Hu RT, Liu J, Zhou Y, et al. Association of smoking with restenosis and major adverse cardiac events after coronary stenting: a meta-analysis [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(4): 1002-1008.
- [12] Wihanda D, Alwi I, Yamin M, et al. Factors associated with in-stent restenosis in patients following percutaneous coronary intervention [J]. *Acta Med Indones*, 2015, 47(3): 209-215.
- [13] Chakravarty T, White AJ, Buch M, et al. Meta-analysis of incidence, clinical characteristics and implications of stent fracture [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106(8): 1075-1080.
- [14] Cho S, Shin DH, Kim JS, et al. Rationale and design: impact of intravascular ultrasound guidance on long-term clinical outcomes of everolimus-eluting stents in long coronary lesions [J]. *Contemp Clin Trials*, 2015, 40: 90-94.
- [15] Ko YG, Kim JS, Kim BK, et al. Efficacy of drug-eluting stents for treating in-stent restenosis of drug-eluting stents (from the Korean DES ISR multicenter registry study [KISS]) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(5): 607-613.
- [16] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Gómez-Recio M, et al. Implications of the “watermelon seeding” phenomenon during coronary interventions for in-stent restenosis [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 66(4): 521-527.
- [17] Kong J, Hou J, Ma L, et al. Cutting balloon combined with paclitaxel-eluting balloon for treatment of in-stent restenosis [J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(2): 79-85.
- [18] Ozaki Y, Lemos PA, Yamaguchi T, et al. A quantitative coronary angiography-matched comparison between a prospective randomised multicentre cutting balloon angioplasty and bare metal stent trial (REDUCE III) and the Rapamycin-Eluting Stent Evaluation At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) study [J]. *EuroIntervention*, 2010, 6(3): 400-406.
- [19] Park SJ, Kim KH, Oh IY, et al. Comparison of plain balloon and cutting balloon angioplasty for the treatment of restenosis with drug-eluting stents vs bare metal stents [J]. *Circ J*, 2010, 74(9): 1837-1845.
- [20] Seabra Gomes R, de Araújo Gonçalves P, Campante Teles R, et al. Late results (>10 years) of intracoronary beta brachytherapy for diffuse in-stent restenosis [J]. *Rev Port Cardiol*, 2014, 33(10): 609-616.
- [21] Oliver LN, Buttner PG, Hobson H, et al. A meta-analysis of randomised controlled trials assessing drug-eluting stents and vascular brachytherapy in the treatment of coronary artery in-stent restenosis [J]. *Int J Cardiol*, 2008, 126(2): 216-223.
- [22] Maluenda G, Ben-Dor I, Gaglia MA Jr, et al. Clinical outcomes and treatment after drug-eluting stent failure: the absence of traditional risk factors for in-stent restenosis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(1): 12-19.
- [23] Yoshida T, Sakata K, Nitta Y, et al. Short- and long-term benefits of drug-eluting stents compared to bare metal stents even in treatment for large coronary arteries [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31(5): 635-642.
- [24] Almalla M, Pross V, Marx N, et al. Effectiveness of everolimus-eluting stents in the treatment of drug-eluting stent versus bare-metal stent restenosis [J]. *Coron Artery Dis*, 2012, 23(7): 492-496.
- [25] Latib A, Mussardo M, Ielasi A, et al. Long-term outcomes after the percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2011, 4(2): 155-164.
- [26] 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.
- [27] Nojima Y, Yasuoka Y, Kume K, et al. Switching types of drug-eluting stents does not prevent repeated in-stent restenosis in patients with coronary drug-eluting stent restenosis [J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(8): 638-644.
- [28] Kawata M, Kato Y, Takada H, et al. Successful rotational atherectomy for a repetitive restenosis lesion with underexpansion of double layer drug-eluting stents due to heavily calcified plaque [J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2016, 31(1): 65-69.
- [29] Lee JM, Park J, Kang J, et al. Comparison among drug-eluting balloon, drug-eluting stent, and plain balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis: a network meta-analysis of 11 randomized, controlled trials [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2015, 8(3): 382-394.
- [30] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent) [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(14): 1378-1386.
- [31] 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-DESIRE 3): a randomised, open-label trial [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 461-467.
- [32] Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, Cárdenas A, et al. A Prospective Randomized Trial of Drug-Eluting Balloons Versus Everolimus-Eluting Stents in Patients With In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stents: The RIBS IV Randomized Clinical Trial [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(1): 23-33.

收稿日期: 2016-01-24 修回日期: 2016-03-01