

# 中医药防治PCI术后支架内再狭窄： 疗效与多靶点抗炎抗增殖机制研究

杨 静, 刘昱含, 袁晖成\*

黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年3月24日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

## 摘 要

经皮冠状动脉介入治疗(PCI)是目前临床开展冠状动脉血运重建的核心手段, 药物洗脱支架(DES)的临床应用虽有效降低了支架内再狭窄(ISR)的发生风险, 却无法彻底规避该并发症, 现阶段ISR仍以每年1%~2%的比例持续出现, 临床针对远期ISR的处理仍以DES、药物涂层球囊(DCB)二次介入为主, 治疗手段亟待创新升级。中医药立足整体调控理念, 以“益气活血、化瘀通络、清热解毒”为核心治则, 通过抗炎抗氧化、修复血管内皮功能、调控机体免疫及代谢等多靶点、多途径干预ISR发生发展的关键环节, 在临床应用中展现出确切的干预效果。本文系统梳理PCI术后ISR的现代医学病理机制及核心调控细胞信号通路, 归纳中医药经典复方、单味药及活性成分干预ISR的最新研究进展, 深入剖析当前中医药干预ISR机制研究中存在的问题与不足, 并进一步提出中西医协同防治PCI术后ISR的研究方向与发展思路, 旨在为临床优化ISR防治方案、挖掘中医药的临床应用价值提供理论参考与实践依据。

## 关键词

经皮冠状动脉介入治疗, 支架内再狭窄, 中医药, 抗炎抗增殖, 信号通路, 血管内皮修复

# Research on the Efficacy and Multi-Target Anti-Inflammatory and Anti-Proliferation Mechanisms of Traditional Chinese Medicine in Preventing and Treating In-Stent Restenosis after PCI

Jing Yang, Yuhan Liu, Huishu Yuan\*

Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

\*通讯作者。

文章引用: 杨静, 刘昱含, 袁晖成. 中医药防治 PCI 术后支架内再狭窄: 疗效与多靶点抗炎抗增殖机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4876-4886. DOI: 10.12677/acm.2026.1641761

## Abstract

Percutaneous coronary intervention (PCI) is the core method for coronary revascularization in clinical practice. Although the clinical application of drug-eluting stents (DES) effectively reduces the risk of in-stent restenosis (ISR), it cannot completely avoid this complication. At present, ISR still occurs at an annual rate of 1%~2%. For long-term ISR, clinical treatment mainly relies on secondary intervention with DES and drug-coated balloons (DCB), and innovative therapeutic strategies are urgently needed. Based on the holistic regulation concept, traditional Chinese medicine (TCM) takes “replenishing qi and activating blood, resolving stasis and unblocking collaterals, clearing heat and detoxifying” as the core therapeutic principles. It intervenes in the key links of ISR occurrence and development through multi-target and multi-pathway effects such as anti-inflammation, anti-oxidation, vascular endothelial repair, and immune-metabolic regulation, showing definite clinical efficacy. This paper systematically reviews the modern medical pathological mechanisms and core regulatory signaling pathways of post-PCI ISR, summarizes the latest research progress of classic TCM compounds, single herbs and their active ingredients in intervening ISR, deeply analyzes the problems and deficiencies in current mechanism studies, and further proposes research directions and development strategies for integrated Chinese and Western medicine in preventing and treating post-PCI ISR. It aims to provide theoretical references and practical basis for optimizing ISR prevention and treatment strategies and exploring the clinical value of TCM.

## Keywords

Percutaneous Coronary Intervention, In-Stent Restenosis, Traditional Chinese Medicine, Anti-Inflammatory and Anti-Proliferation, Signaling Pathway, Vascular Endothelial Repair

Copyright © 2026 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

稳定性冠状动脉疾病是缺血性心脏病最常见的临床表现，也是全球范围内导致患者死亡的主要病因，心肌血运重建至今仍是治疗有症状患者或合并缺血性冠状动脉病变患者的核心手段[1]。根据 2018 年欧洲心脏病学会和欧洲胸外科协会心肌血运重建工作组制定的相关指南，经皮冠状动脉介入治疗(Percutaneous Coronary Intervention, PCI)是当前临床实施冠状动脉再血运重建的重要方式之一[2]。在经优化的抗血栓及基础药物治疗前提下，PCI 术可有效缓解患者心肌缺血症状、改善心脏功能并提升生活质量，对于适合 PCI 治疗的患者群体，接受 PCI 术并置入药物洗脱支架(Drug Eluting Stent, DES)是临床成熟的再血运重建方案，可使患者获得显著的临床获益[2]。

DES 的临床应用显著降低了支架内再狭窄(In-stent Restenosis, ISR)的发生风险，但无法阻断动脉粥样硬化的自然进程，相关研究表明，ISR 仍以每年 1%~2%的速度持续发生，因临床 DES 植入人群基数庞大，该并发症正逐渐形成可预见的临床诊疗负担[3]。尽管 DES 已将 ISR 的 1 年内发病率降至 2%至 10%，但新生内膜增殖、支架内新生动脉粥样硬化和局部超敏反应的延迟作用机制，仍会导致 ISR 持续性、显著性发生[4]-[6]。目前针对患者远期发生的 ISR，现代医学仍以包含 DES 和药物涂层球囊(Drug-coated

Balloons, DCB)在内的二次介入方式为主要治疗手段, 相关治疗方案亟待革新[7]。

近年来, 中医药在 PCI 术后患者综合管理中的应用范围逐渐扩大, 相关研究多聚焦于“益气活血、化瘀通络、清热解毒”等核心治则, 通过抗炎抗氧化、改善内皮功能、调控免疫及代谢等多靶点干预 ISR 发生发展的关键环节, 取得了较好的临床疗效[8]。在此背景下, 结合未来患者预期寿命逐步提高和冠状动脉疾病临床治疗难度不断攀升的现状, 本文以 PCI 术后 ISR 这一核心不良心血管事件为研究核心, 系统综述 ISR 的现代医学病理机制, 同时结合中医对该病的病机认识, 归纳中成药、经典方药及其活性成分干预 ISR 的临床与实验研究进展, 以期对未来中西医协同防治 PCI 术后 ISR 提供理论参考与实践思路。

## 2. PCI 术后支架内再狭窄(ISR)的核心病理机制

ISR 通常以反复发作性心绞痛为主要临床表现, 部分患者亦可表现为心肌梗死, 其本质是动脉血管因 PCI 术损伤, 导致支架植入段冠状动脉病变再度狭窄、新生内膜组织异常增生的病理过程[3], 核心病理本质为“血管损伤后异常修复”。PCI 术与支架植入操作首先会造成血管内皮剥脱及血管壁机械性损伤, 进而触发以炎症反应为核心的一系列修复反应; 当该修复过程出现失控或失衡时, 便会表现为支架内再狭窄(ISR) [9]-[11]。

其关键病理机制可概括为以下五个方面:

### 2.1. 损伤 - 炎症 - 平滑肌反应轴

① 球囊扩张和支架撑开操作直接导致血管内皮脱落、内膜/中膜撕裂和血栓形成, 使血管基底膜与支架金属/聚合物表面暴露[9] [10];

② 血小板与单核细胞黏附于血管损伤部位, 释放白细胞介素 1 (IL1)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )、血小板衍生生长因子(PDGF)等多种炎性介质和生长因子, 驱动血管平滑肌细胞(VSMC)发生表型转换、迁移与增殖, 并合成大量细胞外基质, 最终形成新生内膜增生[10]-[12];

③ 该炎症反应过程涉及先天与获得性免疫, 单核/巨噬细胞、T 细胞、树突细胞及铁死亡、氧化应激等通路均参与其中, 近期单细胞组学研究揭示, IL17 相关炎症反应、特定单核细胞亚群可通过内皮分泌体进一步促进 VSMC 的增殖与迁移[13] [14]。

### 2.2. 持续炎症与金属/药物过敏

支架的金属成分和药物聚合物可诱导血管局部发生局灶性迟发型过敏反应, 导致局部慢性炎症、纤维蛋白沉积和血管内皮功能长期障碍, 进一步促进内膜组织增生, 成为晚期 ISR 发生的重要诱因[9] [15] [16]。

### 2.3. 早期 ISR 与晚期 ISR: 病理特征的差异性

早期 ISR (发病时间 < 1 年): 以 VSMC 增殖和细胞外基质沉积形成的单调纤维性新生内膜为主要病理特征[10] [17]; 晚期 ISR (发病时间 > 1 年): 在已形成的新生内膜组织中再次发生脂质沉积、泡沫细胞聚集、坏死核心形成和纤维帽生成, 即“支架内新生动脉粥样硬化”, 这是晚期 ISR 与晚期支架血栓发生的主要病理基础[9] [17]。

### 2.4. 机械因素与血管重构

支架欠扩张、支架尺寸选择不足、支架骨架变形或骨折等机械性问题, 会导致血管局部剪切力异常和金属负荷增加, 进一步放大炎症反应和新生内膜增生; 同时病变血管可出现负性重构(血管收缩), 与内膜增生共同作用导致血管管腔再度狭窄[18]-[21]。

## 2.5. 宿主因素和基因表观遗传背景

① 糖尿病、冠状动脉复杂病变、长病变、多枚支架植入、小血管病变等临床因素，会提高机体炎症反应与 VSMC 的应激性，是 ISR 发生的重要易感因素[18]-[21]；② 大量候选基因和微小核糖核酸(miRNA)与炎症通路和 VSMC 的生物学行为密切相关，提示 ISR 是炎症修复过程中遗传因素相互作用的复杂网络性疾病[14] [20] [22]。

综上，支架内再狭窄的核心病理本质可总结为：PCI 术造成的血管损伤，在炎症反应的主导下发生异常且持续的修复过程，具体表现为平滑肌细胞驱动的新生内膜增生，及后期出现的支架内新生动脉粥样硬化，且该病理过程会受到机械因素和宿主炎症易感性的放大与调制。

## 3. 调控 ISR 的关键细胞信号通路

冠状动脉支架术后再狭窄的发生核心在于血管平滑肌细胞(VSMC)的异常增殖/迁移、表型转换和血管局部慢性炎症反应；细胞周期相关的 mTOR/PI3K/Akt 通路、炎症相关的 NF $\kappa$ B/STAT 通路、TGF $\beta$ /Smad 通路和机械感受相关的 Hippo/YAP 通路等，是目前临床公认的调控 ISR 发生发展的关键细胞信号通路。

### 3.1. 细胞周期与 mTOR/PI3K/Akt 相关通路

血管机械损伤及各类生长因子可激活 Cyclin/CDK 复合物，驱动 VSMC 完成 G1/S 期转换，进而促进新生内膜增生[10] [23] [24]；p27<sup>Kip1</sup>、p21<sup>Cip1</sup> 等 CDK 抑制蛋白是内膜增生的“负性调控因子(刹车)”，其表达上调可有效抑制 VSMC 的增殖和迁移[10] [23] [24]。

PI3K/Akt/mTOR 信号轴可促进细胞异常生长与增殖；limus 类药物通过 FKBP12 抑制 mTORC1 并上调 p27<sup>Kip1</sup> 的表达，是药物洗脱支架实现抗再狭窄的经典作用机制[24]。在代谢综合征相关的 ISR 中，蛋白质组学研究提示 PI3K/Akt 通路及血小板激活、平滑肌收缩通路发生重塑，成为该类型 ISR 的重要调控靶点[25]。

### 3.2. 炎症与免疫信号通路(NF $\kappa$ B、STAT、IL17 等)

血管机械损伤激活血小板和巨噬细胞，释放 IL1、TNF $\alpha$ 、IL6 等炎性因子，引发 NF $\kappa$ B 通路活化并启动持续的炎症反应，进一步促进 VSMC 表型转换和新生内膜形成[13] [16] [26]。

基因与 miRNA 网络分析提示，STAT 家族、IL1/IL6/IL18、CXCL8 等因子在 ISR 的炎症调控通路中占据中枢地位[3] [14] [22]；IL17 通路可激活单核细胞和内皮炎症反应，内皮细胞外泌体通过上调 MYLK，经 VEGFR2 通路促进 VSMC 增殖与迁移，参与复发性 ISR 的发生发展[14]；最新研究发现，AMPK/SOX9/STAT3 信号轴介导 VSMC 的表型转换和迁移，是 ISR 防治的潜在新靶点[27]。

### 3.3. TGF $\beta$ /Smad 与 VSMC 表型转换

TGF $\beta$ /Smad 通路既参与细胞周期的调控，又可驱动胶原和细胞外基质(ECM)的沉积；p27/p21 的表达上调与 TGF $\beta$  依赖的内膜增生“晚期制动”密切相关[10] [24] [28]。在股腘动脉 ISR 中，matrilin2 通过上调 TGF $\beta$ /Smad 通路，维持 TAGLN 等 VSMC 收缩表型标志的表达，抑制 MYH10 等合成表型及 VSMC 的增殖/迁移[29]。

### 3.4. 机械感受与 Hippo/YAP/ROCK 通路

支架的机械牵拉和血管基质刚度通过 Hippo/YAP 通路调节 VSMC 表型；抑制 YAP 核转位可促进 VSMC 向收缩表型转换，同时抑制其异常增殖[28] [30]。含砷药洗脱支架和多酚 Sr 外支架均通过抑制

YAP 或调控 Hippo/YAP 通路, 实现抑制新生内膜增生并促进血管内皮修复的双重作用[28] [30] (见表 1)。

**Table 1.** Key signaling pathways and main functions regulating ISR

**表 1.** 调控 ISR 的关键信号通路及主要作用

通路/轴	主要作用
PI3K/Akt/mTOR/p27	调控 VSMC 增殖/迁移, 为 DES 经典抗再狭窄药靶
NF $\kappa$ B/TLR	介导炎症因子上调, 促进 VSMC 表型转换
TGF $\beta$ /Smad	调控 ECM 沉积、VSMC 增殖, 参与内膜增生晚期制动
Hippo/YAP/ROCK	感受机械信号, 调节 VSMC 合成 $\leftrightarrow$ 收缩表型转换
STAT/IL17/VEGFR2	通过免疫炎症反应驱动 VSMC 增殖/迁移

## 4. 中医药干预 ISR 相关信号通路的研究进展

### 4.1. 经典复方对信号通路的调控

中医药经典复方基于中医整体观与辨证论治理念组方, 可通过调控多条信号通路, 多环节、多靶点干预 ISR 的发生发展, 其核心作用机制可归纳为以下四类:

1) 调控内质网应激 - 自噬轴: 抑制 PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP 介导的过度内质网应激(ERS)及自噬反应, 可有效减轻球囊损伤后血管新生内膜增生与纤维化程度[31]。

2) 调控 TGF $\beta$ /Smad 与 RhoA/ROCK 纤维化/重构通路: 补阳还五汤可通过抑制 TGFBR1/Smad2/3 信号通路, 显著降低 VSMC 迁移、增殖能力, 减少新生内膜形成[32]; 复方心可舒则可同时抑制 RhoA/ROCK 和 TGF $\beta$ 1/Smads 通路, 改善能量代谢并减轻 ISR 相关的心肌纤维化[33]。

3) 调控炎症相关通路(TLR4/NF $\kappa$ B 等): 动物实验显示, “解毒活血”类方剂可通过抑制 TLR4/NF $\kappa$ B 下游炎症因子的表达, 减少球囊损伤后血管再狭窄的发生[34]; 临床试验的网络药理学分析结果同样表明, 该类方剂可作用于多靶点抗炎、抗细胞衰老和 AGE/RAGE 等通路[34]。

4) 调控内皮修复与 EPC 衰老通路: 心脉隆可通过恢复 Gria2 表达并激活 cAMP 信号通路, 显著减轻氧化低密度脂蛋白诱导的内皮祖细胞(EPC)衰老与功能障碍, 在体内实验中亦可改善球囊损伤血管的修复进程, 为中医“扶正固本、护内皮”的治则提供了分子生物学基础[35] (见表 2)。

**Table 2.** Key signaling pathways and action links of TCM in intervening ISR

**表 2.** 中医药干预 ISR 关键信号通路与作用环节

中医药/研究模型	主要病理环节	关键通路/靶点	作用特点
豁痰解毒通络方 (HTJDTLD)大鼠球囊损伤颈动脉模型	新生内膜增生、VSMC 过度增殖、自噬异常	PERK/eIF2 $\alpha$ /ATF4/CHOP 通路; ERS 自噬相关蛋白(GRP78, Beclin1, LC3B, ATG12)	抑制过度内质网应激和自噬, 减轻内膜肥厚和纤维化, 抑制 VSMC 增殖/去分化
补阳还五汤(BYHWD)小鼠动脉结扎/腔内再狭窄模型	VSMC 迁移、增殖和新生内膜形成	TGFBR1/Smad2/3 轴; 下调 Cyclin A2、CDK4、MMP9, 上调 TIMP1	抑制 TGF $\beta$ 受体 1 磷酸化和下游 Smad 信号, 减轻新生内膜增生, 有望用于 ISR 防治
心可舒/通心络等复方 (间接证据)	PCI 后 ISR、炎症与血小板激活	TLR4/NF $\kappa$ B、NO/cGMP、cAMP/PKA 等	通过抗炎、抗血小板、改善内皮功能、抑制平滑肌增殖等多通路作用, 降低再狭窄率

续表

复方心可舒(Cardiotonic Pills)微型猪 ISR 模型	支架相关心肌纤维化、能量代谢障碍	RhoA/ROCK; TGF $\beta$ 1/Smads; MCP1、MMP2/9	改善 ATP 生成和线粒体复合体III活性, 抑制 TGF $\beta$ 1/Smads 和炎症趋化基质降解通路, 减轻心肌纤维化
通心络胶囊冠脉再狭窄临床 RCT + 网络药理	PCI 后 ISR 及炎症	受体配体活性、AGE/RAGE、细胞衰老相关通路等	Meta 分析证实可显著降低 ISR 和心绞痛发生率; 网络药理提示通过多靶点、多通路抗炎、抗凋亡和抗老化发挥作用
心脉隆(XinMaiLong, XML) EPC 及大鼠球囊损伤模型	内皮修复受损、EPC 衰老	Gria2/cAMP 信号通路	通过上调 Gria2 并激活 cAMP 通路, 延缓氧化 LDL 致 EPC 衰老、改善功能, 在体内可减轻血管损伤, 为从“促进内皮修复”预防 ISR 提供新思路

## 4.2. 单味中药及有效成分

近年来, 中医药联合现代生物技术在心血管疾病防治领域展现出巨大潜力, 研究证实, 枸杞源纳米囊泡负载于纤维蛋白凝胶后, 可通过靶向抑制 p38 MAPK/NF- $\kappa$ B p65 炎症通路, 有效修复心肌梗死损伤的心脏, 为中医药与纳米技术结合治疗心血管疾病提供了全新思路[36]。中药及其复方在防治支架内再狭窄方面同样具有显著优势, 系统评价显示, 中药联合常规西药治疗可显著降低冠状动脉支架术后再狭窄发生率、心脏死亡率、心绞痛复发率、急性心肌梗死发生率及重复 PCI 操作次数[37]。

多项研究进一步揭示了单味中药及其有效成分干预心血管疾病的分子机制, 核心研究结果如下:

- 1) 舒血宁注射液(银杏叶提取物为主要成分): 通过调控 TLR4/NF- $\kappa$ B 与 PI3K/Akt 通路调节巨噬细胞极化, 改善心肌梗死后的心肌损伤[38];
- 2) 栀子苷: 通过抑制 PARP1/PI3K/AKT 通路恢复脂酶功能, 进而缓解动脉粥样硬化的发展进程[39];
- 3) 人参三醇皂苷: 靶向 Keap1/Nrf2 通路调控氧化应激反应, 抑制心脏成纤维细胞活化与增殖, 减轻心肌梗死后的心肌纤维化[40];
- 4) 积雪草苷: 抑制巨噬细胞内 RhoF-NF- $\kappa$ B/MAPK 信号轴及炎症反应, 延缓动脉粥样硬化发展[41];
- 5) 丹参活性成分: 丹酚酸 B 通过调控 NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路抑制动脉粥样硬化与炎症反应[42]; 丹参酮 II A 则可下调 MAPKs/NF- $\kappa$ B 通路发挥抗动脉粥样硬化作用[43];
- 6) 牛蒡子苷: 通过抑制 IL6/JAK2/STAT3 通路, 减少血管损伤后新生内膜形成与细胞增殖, 进而发挥抗支架内再狭窄的作用[44]。

循证医学证据表明, 丹红注射液、通心络胶囊等多种中药制剂, 可通过抗血小板、抗炎、抑制平滑肌细胞增殖、扩张血管、改善微循环及保护血管内皮等多重机制, 缓解心绞痛、改善心功能、预防无复流/慢复流并抑制支架内再狭窄, 在冠心病 PCI 治疗中发挥着重要的辅助作用[34]。

## 5. 中医药治疗支架内再狭窄信号通路研究的现存问题

当前研究证据表明, 中医药在预防和治疗支架内再狭窄(ISR)方面具有一定的临床潜力, 但从细胞信号通路层面开展的机制研究, 仍存在明显的短板和方法学问题, 核心问题可归纳为以下六类:

### 5.1. 总体证据与机制研究存在脱节

多个系统评价与网状/meta 分析证实, 复方中药或中成药联合常规西药治疗, 可显著降低 ISR 发生率及不良心血管事件发生风险, 但相关研究多为临床终点研究, 缺乏与明确分子机制的对应分析, 且研究证据质量多为“低 - 中等”[34][45]-[51]。现有研究虽在临床上观察到中医药具有抗血小板、抗炎、抑制

平滑肌增殖、改善内皮功能等作用，但从活性成分到作用靶点，再到下游信号通路的作用链条往往不完整，难以形成清晰的作用机制体系[34]。

## 5.2. 研究模型与临床情景的外推性不足

多数机制研究采用球囊损伤或动物血管狭窄模型，而非临床真实的支架植入模型[52]，与临床药物洗脱支架相关 ISR 的炎症/新生动脉粥样硬化表型存在明显差异。部分研究在动脉粥样硬化或血管成形模型的研究基础上，直接推论其对支架后再狭窄的作用[32] [53]，研究结果的临床外推性有限。

## 5.3. 信号通路选择零散，缺乏系统整合

现有研究多以单方/单病证为导向，分别报道中医药对 TGF $\beta$ 1/Smad [32] [33]、APN/PPAR $\alpha$ -AMPK [53]、PI3K/AKT、TNF、HIF1 等通路的调控作用[52]，多为“抓到一个通路就开展研究”的零散策略，缺乏与 ISR 已知关键信号网络(炎症、平滑肌表型转换、内皮修复等)的系统对接[3]。同时，目前很少有研究采用“组学 + 网络药理 + 功能验证”的完整研究路径，已开展的整合研究数量有限且检测指标不充分[52]。

## 5.4. 对中药自身的复杂性处理不足

相关综述指出，中药有效成分复杂、多靶点作用叠加、临床处方存在加减化裁及炮制工艺差异等问题，使“固定方 + 固定通路”的研究模式难以代表中医药的真实临床应用[34]。此外，很多实验研究在未充分标准化中药成分和给药剂量的情况下，直接开展细胞/动物实验，导致研究结果难以复现和横向比较[34]。

## 5.5. 实验设计与质量控制存在缺陷

在动物与细胞实验中，普遍存在对照设置不完善、阳性药物对照缺失、时间点和剂量梯度设置不足等问题，导致难以准确区分中医药对血管的“保护内皮”与“过度抑制增殖”等双向效应[33] [52] [53]。同时，基础研究与临床试验几乎脱节，多数基础研究未与特定临床 RCT 或特定中药制剂(如芍药胶囊、通心络胶囊等)建立“从床旁到实验台再回床旁”的研究闭环[34] [37] [49] [50]。

## 5.6. 与现代 ISR 生物学研究热点对接不足

现代 ISR 研究已高度关注血管新生粥样硬化、免疫炎症谱系、基因/表观遗传调控等新的作用通路[9] [53]，而中医药相关研究仍多停留在传统的炎症、细胞增殖、氧化应激等研究方向，对 miRNA、circRNA、EPC 相关通路等前沿研究方向涉及较少[9] [53]。

# 6. 研究总结与未来展望

## 6.1. 研究总结

本文系统梳理了 PCI 术后 ISR 的现代医学病理机制、核心调控信号通路，及中医药干预 ISR 的最新研究进展，可得出以下核心结论：

1) ISR 的核心病理本质为 PCI 术所致血管损伤后的“异常修复”，以炎症反应为主导，伴随 VSMC 异常增殖/迁移、表型转换，后期可出现支架内新生动脉粥样硬化，且机械因素、宿主易感因素、基因表观遗传背景均会影响其发生发展；

2) mTOR/PI3K/Akt、NF $\kappa$ B/STAT、TGF $\beta$ /Smad、Hippo/YAP 等信号通路，通过调控 VSMC 生物学行为、炎症反应、血管重构等环节，共同参与 ISR 的调控，是 ISR 防治的核心靶点；

3) 中医药以“益气活血、化瘀通络、清热解毒”为核心治则，其经典复方、单味药及活性成分可通

过多靶点、多通路调控 ISR 的关键病理环节, 如抑制炎症反应、抑制 VSMC 异常增殖/迁移、修复血管内皮功能、抑制纤维化等, 在临床中展现出确切的辅助防治效果:

4) 目前中医药干预 ISR 的信号通路研究仍存在诸多问题, 包括基础研究与临床证据脱节、研究模型外推性不足、通路研究零散、中药成分标准化程度低、实验设计不规范、与前沿研究热点对接不足等, 限制了中医药临床价值的进一步挖掘与转化。

## 6.2. 未来展望

结合当前研究现状与现存问题, 未来中西医协同防治 PCI 术后 ISR 的研究, 需摒弃宏观泛论, 聚焦具体科学问题, 从以下方向重点推进:

1) 构建贴近临床的复合 ISR 模型: 摒弃传统单一球囊损伤模型, 研发包含 DES 植入、高脂血症动脉粥样硬化基础的复合动物模型, 尤其需模拟晚期 ISR 的新生动脉粥样硬化特征, 提升基础研究的临床外推性。

2) 聚焦“双向调控”机制研究: 针对 ISR “修复失衡”本质, 采用“组学 + 网络药理”方法, 重点挖掘益气活血类中药如何同时调控“内皮修复通路(如 PI3K/Akt)”与“平滑肌增殖通路(如 MAPK/ERK)”, 构建“成分 - 靶点 - 通路 - 平衡效应”的完整体系。

3) 提出针对性中药治则假说: 针对晚期 ISR 的新生动脉粥样硬化与脂质沉积特征, 提出科学假说: 以“化痰祛湿、清热解毒”为治则的中药(如黄连、山楂、泽泻等), 可能通过调控脂质代谢与炎症焦亡通路, 在抑制晚期 ISR 进展中更具潜力, 需设计实验验证该假说。

4) 推进中药标准化与闭环转化: 加强中药复方质量控制, 明确核心有效成分; 完善实验设计(增设阳性药对照、剂量梯度), 建立“基础研究 - 临床试验 - 成果转化”闭环, 解决中药作用靶点模糊、结果不可复现的问题。

5) 对接前沿热点与高质量 RCT: 聚焦血管免疫炎症、非编码 RNA 调控等前沿, 挖掘中医药干预机制; 开展大样本、多中心 RCT, 结合生物标志物检测, 为中西医协同防治 ISR 提供高级别循证证据。

综上, 中医药在 PCI 术后 ISR 的防治中具有独特的整体调控优势和良好的临床潜力, 未来需通过规范化、系统化、前沿化的研究, 进一步明确其作用机制, 解决当前研究中存在的问题, 推动中西医协同防治 ISR 的临床应用与成果转化, 为临床优化 ISR 防治方案、降低不良心血管事件发生风险提供新的思路与手段。

## 参考文献

- [1] Piccolo, R., Giustino, G., Mehran, R. and Windecker, S. (2015) Stable Coronary Artery Disease: Revascularisation and Invasive Strategies. *The Lancet*, **386**, 702-713. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61220-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61220-X)
- [2] Neumann, F.J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., et al. (2019) 2018 ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *European Heart Journal*, **40**, 87-165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- [3] Giustino, G., Colombo, A., Camaj, A., et al. (2022) Coronary In-Stent Restenosis: JACC State-of-the-Art Review. *The Journal of the American College of Cardiology*, **80**, 348-372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.017>
- [4] Farb, A., Heller, P.F., Shroff, S., et al. (2001) Pathological Analysis of Local Delivery of Paclitaxel via a Polymer-Coated Stent. *Circulation*, **104**, 473-479. <https://doi.org/10.1161/hc3001.092037>
- [5] Virmani, R., Liistro, F., Stankovic, G., et al. (2002) Mechanism of Late In-Stent Restenosis after Implantation of a Paclitaxel Derivate-Eluting Polymer Stent System in Humans. *Circulation*, **106**, 2649-2651. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000041632.02514.14>
- [6] Park, D.W., Hong, M.K., Mintz, G.S., et al. (2006) Two-Year Follow-Up of the Quantitative Angiographic and Volumetric Intravascular Ultrasound Analysis after Nonpolymeric Paclitaxel-Eluting Stent Implantation: Late “Catch-Up” Phenomenon from ASPECT Study. *The Journal of the American College of Cardiology*, **48**, 2432-2439. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.033>

- [7] Guntipalli, M., Obi, O., Jeswin, T.M., *et al.* (2024) Drug-Coated Balloons for the Treatment of In-Stent Restenosis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Annals of Medicine and Surgery*, **87**, 5165-5172. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000003496>
- [8] Zhao, X., Zhang, L. and Liu, Z. (2025) Yiqi Huoxue Tongluo Decoction Combined with Conventional Medicine Therapy: Effects on Restenosis Rates and Clinical Efficacy in Patients with Coronary Heart Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **12**, Article 1600189. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2025.1600189>
- [9] Pelliccia, F., Zimarino, M., Niccoli, G., *et al.* (2023) In-Stent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: Emerging Knowledge on Biological Pathways. *European Heart Journal Open*, **3**, oead083. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oead083>
- [10] Costa, M.A. and Simon, D.I. (2005) Molecular Basis of Restenosis and Drug-Eluting Stents. *Circulation*, **111**, 2257-2273. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000163587.36485.a7>
- [11] Gori, T. (2022) Restenosis after Coronary Stent Implantation: Cellular Mechanisms and Potential of Endothelial Progenitor Cells (A Short Guide for the Interventional Cardiologist). *Cells*, **11**, Article 2094. <https://doi.org/10.3390/cells11132094>
- [12] Zhu, H. and Zhang, Y. (2018) Life and Death Partners in Post-PCI Restenosis: Apoptosis, Autophagy, and the Cross-Talk between Them. *Current Drug Targets*, **19**, 1003-1008. <https://doi.org/10.2174/1389450117666160625072521>
- [13] Clare, J., Ganly, J., Bursill, C.A., Sumer, H., Kingshott, P. and de Haan, J.B. (2022) The Mechanisms of Restenosis and Relevance to Next Generation Stent Design. *Biomolecules*, **12**, Article 430. <https://doi.org/10.3390/biom12030430>
- [14] Jin, S., Zhang, M., Xu, L., Cai, W., Zhao, X., Du, J., *et al.* (2025) Identification of Novel Hub Gene and Biological Pathways Associated with Ferroptosis in In-Stent Restenosis. *Gene*, **945**, Article 149287. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2025.149287>
- [15] Hu, W. and Jiang, J. (2022) Hypersensitivity and In-Stent Restenosis in Coronary Stent Materials. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, **10**, Article 1003322. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1003322>
- [16] Condello, F., Spaccarotella, C., Sorrentino, S., Indolfi, C., Stefanini, G.G. and Polimeni, A. (2023) Stent Thrombosis and Restenosis with Contemporary Drug-Eluting Stents: Predictors and Current Evidence. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 1238. <https://doi.org/10.3390/jcm12031238>
- [17] Nusca, A., Viscusi, M.M., Piccirillo, F., De Filippis, A., Nenna, A., Spadaccio, C., *et al.* (2022) In Stent Neo-Atherosclerosis: Pathophysiology, Clinical Implications, Prevention, and Therapeutic Approaches. *Life*, **12**, Article 393. <https://doi.org/10.3390/life12030393>
- [18] Spadafora, L., Quarta, R., Martino, G., Romano, L., Greco, F., Curcio, A., *et al.* (2025) From Mechanisms to Management: Tackling In-Stent Restenosis in the Drug-Eluting Stent Era. *Current Cardiology Reports*, **27**, Article No. 53. <https://doi.org/10.1007/s11886-025-02193-z>
- [19] Wu, C., Zheng, Y., Zhang, T., Liu, M., Xian, L. and Xu, Y. (2025) Incidence and Influencing Factors of In-Stent Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, **106**, 1682-1699. <https://doi.org/10.1002/ccd.31711>
- [20] Giacoppo, D., Mazzone, P.M. and Capodanno, D. (2024) Current Management of In-Stent Restenosis. *Journal of Clinical Medicine*, **13**, Article 2377. <https://doi.org/10.3390/jcm13082377>
- [21] Kopytsya, M.P., Kutya, I.M., Rodionova, Y.V., Hilova, Y.V. and Tytarenko, N.V. (2023) Causes and Risk Factors for Stent Restenosis in Patients after Percutaneous Coronary Interventions. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*, **3**, 26-35. <https://doi.org/10.31928/2305-3127-2022.3-4.2635>
- [22] Shahsanaei, F., Gharibzadeh, A., Behrooj, S., Abbaszadeh, S. and Nourmohammadi, M. (2024) A Systematic Review and Bioinformatic Study on Clinical, Paraclinical, and Genetic Factors Predisposing to Stent Restenosis Following Percutaneous Coronary Intervention. *BMC Cardiovascular Disorders*, **24**, Article No. 304. <https://doi.org/10.1186/s12872-024-03955-3>
- [23] Marx, S.O., Totary-Jain, H. and Marks, A.R. (2011) Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation in Restenosis. *Circulation: Cardiovascular Interventions*, **4**, 104-111. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.110.957332>
- [24] Inoue, T. and Node, K. (2009) Molecular Basis of Restenosis and Novel Issues of Drug-Eluting Stents. *Circulation Journal*, **73**, 615-621. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-09-0059>
- [25] Liu, X., Zhou, L., Huang, W., Yang, Y., Yang, Y., Liu, T., *et al.* (2025) Proteomic Analysis and 2-Hydroxyisobutyrylation Profiling in Metabolic Syndrome Induced Restenosis. *Molecular & Cellular Proteomics*, **24**, Article 100978. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2025.100978>
- [26] Mitra, A.K. and Agrawal, D.K. (2006) In Stent Restenosis: Bane of the Stent Era. *Journal of Clinical Pathology*, **59**, 232-239. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.025742>

- [27] Jiang, C., Ye, J., Huang, J., Gao, Y., Chen, H., Guo, F., *et al.* (2025) SOX9 Mediates the Phenotypic Transformation of Vascular Smooth Muscle Cells in Restenosis after Carotid Artery Injury. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **13**, Article 1592594. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1592594>
- [28] Zhu, G., Wang, S., Liu, Z., Gu, S., Chen, F. and Zang, W. (2025) Chlorogenic Acid-Strontium-Containing Dual-Functional Bioresorbable External Stent Suppresses Venous Graft Restenosis via Hippo-YAP Signaling Pathway. *Journal of Functional Biomaterials*, **16**, Article 259. <https://doi.org/10.3390/jfb16070259>
- [29] Li, M., Ma, C., Yin, K., Lu, F., Lu, Z., Wang, N., *et al.* (2025) The Mechanism of Matrilin-2 Inhibiting the Progression of In-Stent Restenosis for Lower Extremity Arteriosclerosis Obliterans via TGF- $\beta$ /Smad Signaling Pathway. *Annals of Vascular Surgery*, **121**, 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2025.05.030>
- [30] Zhao, Y., Zang, G., Yin, T., Ma, X., Zhou, L., Wu, L., *et al.* (2021) A Novel Mechanism of Inhibiting In-Stent Restenosis with Arsenic Trioxide Drug-Eluting Stent: Enhancing Contractile Phenotype of Vascular Smooth Muscle Cells via YAP Pathway. *Bioactive Materials*, **6**, 375-385. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.08.018>
- [31] Tian, T., Yu, K., Zhang, M., Shao, X., Chang, L., Shi, R., *et al.* (2021) Huotan Jiedu Tongluo Decoction Inhibits Balloon-Injury-Induced Carotid Artery Intimal Hyperplasia in the Rat through the PERK-eIF2 $\alpha$ -ATF4 Pathway and Autophagy Mediation. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2021**, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2021/5536237>
- [32] Xu, T., Hu, C., Zhang, G., Xu, H., Chen, G., Pang, M., *et al.* (2025) Buyang Huanwu Decoction Attenuates Arterial In-Stent Restenosis via Transforming Growth Factor Beta Receptor 1-Mediated Suppression of Neointimal Hyperplasia. *Journal of Ethnopharmacology*, **352**, Article 120244. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120244>
- [33] Yan, L., Wei, X., Shi, Q., Pan, C., Li, K., Zhang, B., *et al.* (2022) Cardiogenic Pills<sup>®</sup> Protects from Myocardial Fibrosis Caused by in Stent Restenosis in Miniature Pigs. *Phytomedicine*, **106**, Article 154405. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154405>
- [34] Zheng, S., Guo, J. and Wang, Q. (2025) Exploring the Complementary Role of Traditional Chinese Medicine in Enhancing Percutaneous Coronary Intervention Outcomes: Mechanisms, Benefits, and Future Research Directions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, **21**, 1069-1083. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s511630>
- [35] Wu, J., Lu, G., Luo, Z., Cai, M., He, Q., Su, J., *et al.* (2025) XML Attenuates Ox-LDL-Induced Endothelial Progenitor Cell Senescence via Gria2 and cAMP Pathways. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **29**, e70682. <https://doi.org/10.1111/jcmm.70682>
- [36] Zhou, H., Zhou, X., Pei, J., Xu, S., Jin, B., Chen, J., *et al.* (2025) A Fibrin Gel-Loaded Gouqi-Derived Nanovesicle (GqDNV) Repairs the Heart after Myocardial Infarction by Inhibiting p38 MAPK/NF- $\kappa$ B p65 Pathway. *Journal of Nanobiotechnology*, **23**, Article No. 535. <https://doi.org/10.1186/s12951-025-03615-4>
- [37] Zheng, G.H., Liu, J.P., Wang, N.S., *et al.* (2012) Systematic Review of Chinese Herbal Medicines for Preventing In-Stent Coronary Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2012**, 1-19. <https://doi.org/10.1155/2012/253409>
- [38] Zhang, X., Yang, L., Feng, K., Zhang, H., Chen, Y., Li, W., *et al.* (2025) Shuxuening Injection Improves Myocardial Injury after Myocardial Infarction by Regulating Macrophage Polarization via the TLR4/NF- $\kappa$ B and PI3K/Akt Signaling Pathways. *Phytomedicine*, **138**, Article 156418. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156418>
- [39] Lin, J., Wang, X., Gu, M., Chen, Y., Xu, J., Chau, N.V., *et al.* (2024) Geniposide Ameliorates Atherosclerosis by Restoring Lipophagy via Suppressing PARP1/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **129**, Article 155617. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155617>
- [40] Yao, H., He, Q., Huang, C., Wei, S., Gong, Y., Li, X., *et al.* (2022) Panaxatriol Saponin Ameliorates Myocardial Infarction-Induced Cardiac Fibrosis by Targeting Keap1/Nrf2 to Regulate Oxidative Stress and Inhibit Cardiac-Fibroblast Activation and Proliferation. *Free Radical Biology and Medicine*, **190**, 264-275. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.08.016>
- [41] Wang, J., Lei, L., Wang, S. and Sun, Y. (2025) Asiaticoside Alleviates Atherosclerosis Progression by Suppressing RhoF-NF- $\kappa$ B/MAPK Signaling and Inflammation in Macrophages. *Phytomedicine*, **146**, Article 157137. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157137>
- [42] Zhao, Y., Shao, C., Zhou, H., Yu, L., Bao, Y., Mao, Q., *et al.* (2023) Salvianolic Acid B Inhibits Atherosclerosis and Tnf-A-Induced Inflammation by Regulating NF- $\kappa$ B/Nlrp3 Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **119**, Article 155002. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155002>
- [43] Zhang, Y., Wang, J., Yang, S., Kou, H. and Liu, P. (2025) Tanshinone IIA Alleviate Atherosclerosis and Hepatic Steatosis via Down-Regulation of MAPKs/NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **152**, Article 114465. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114465>
- [44] Zhao, C., Wang, Z., Chen, L., Xu, Y., Sun, X., Tu, K., *et al.* (2026) Arctigenin Ameliorates Neointima Formation Induced by Vascular Injury by Inhibiting Inflammatory Response and Proliferation through the IL-6/JAK2/STAT3 Pathway.

- Molecular and Cellular Biochemistry*, **481**, 1355-1367. <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05469-8>
- [45] Fan, J., Li, Y., Zhang, H., *et al.* (2024) Comparative Efficacy of Different Chinese Patent Medicines in Preventing Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Frontiers in Pharmacology*, **14**, Article 1265766. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265766>
- [46] Chen, R., Xiao, Y., Chen, M., He, J., Huang, M., Hong, X., *et al.* (2018) A Traditional Chinese Medicine Therapy for Coronary Heart Disease after Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. *Bioscience Reports*, **38**, BSR20180973. <https://doi.org/10.1042/bsr20180973>
- [47] Wu, J., Zhao, L., Lin, K., Lu, L. and Luo, C. (2019) Chinese Herbal Medicines for Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, **25**, 983-992. <https://doi.org/10.1089/acm.2018.0516>
- [48] Liu, L., Liu, J., Gao, Q., Wu, Y., Lu, J., Wan, J., *et al.* (2018) Effectiveness and Safety of Compound Chinese Medicine Plus Routine Western Medicine in In-Stent Restenosis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2018**, Article 6207524. <https://doi.org/10.1155/2018/6207524>
- [49] Liu, L., Liu, J., Gao, Q., *et al.* (2013) Xiongshao for Restenosis after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, CD009581.
- [50] Mao, T., Xie, L., Guo, Y., Ji, X., Wan, J., Cui, X., *et al.* (2023) Mechanistic Exploration of Yiqi Liangxue Shengji Prescription on Restenosis after Balloon Injury by Integrating Metabolomics with Network Pharmacology. *Pharmaceutical Biology*, **61**, 1260-1273. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2244533>
- [51] Liu, C., Guo, X. and Zhang, X. (2024) Modulation of Atherosclerosis-Related Signaling Pathways by Chinese Herbal Extracts: Recent Evidence and Perspectives. *Phytotherapy Research*, **38**, 2892-2930. <https://doi.org/10.1002/ptr.8203>
- [52] Li, T., Zhang, R., Liu, Y., Yao, Y., Guo, J. and Zeng, Z. (2020) Fufang-Zhenzhu-Tiaozhi Capsule Ameliorates Rabbit's Iliac Artery Restenosis by Regulating Adiponectin Signaling Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **128**, Article 110311. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110311>
- [53] Alfonso, F., Coughlan, J.C., Giacoppo, D., Kastrati, A. and Byrne, R.B. (2022) Management of In-Stent Restenosis. *EuroIntervention*, **18**, e103-e123. <https://doi.org/10.4244/eij-d-21-01034>