

冠状动脉支架内再狭窄研究现状

侯 霖

河北北方学院研究生学院, 河北 张家口

收稿日期: 2025年3月25日; 录用日期: 2025年4月18日; 发布日期: 2025年4月28日

摘 要

随着我国冠心病(Coronary Heart Disease, CHD)患病率的逐年升高, 经皮冠状动脉支架植入(percutaneous coronary intervention, PCI)的年手术量也随之增高。随着接受PCI人群逐步增加, 其远期预后更应引起重视。而支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)作为PCI术后严重并发症, 影响着众多CHD患者及一线临床工作者。尽管新一代药物洗脱支架(Drug-eluting stents, DES)的应用使ISR发生率有所下降, 但面对庞大的PCI手术量, 发生ISR的患者数量也在上升。本文通过对ISR的定义、分型、病理机制、治疗进展进行综述。

关键词

冠心病, 经皮冠状动脉支架植入, 支架内再狭窄

Current Research Status of In-Stent Restenosis in Coronary Artery Stents

Lin Hou

Graduated School, Hebei North University, Zhangjiakou Hebei

Received: Mar. 25th, 2025; accepted: Apr. 18th, 2025; published: Apr. 28th, 2025

Abstract

With the increasing prevalence of Coronary Heart Disease (CHD) in our country, the annual volume of percutaneous coronary intervention (PCI) procedures has also risen. As the population undergoing PCI continues to grow, greater attention should be paid to their long-term prognosis. In-stent restenosis (ISR), a severe complication following PCI, affects numerous CHD patients and frontline clinical practitioners. Although the application of new-generation drug-eluting stents (DES) has reduced the incidence of ISR, the absolute number of patients experiencing ISR is still on the rise due to the substantial volume of PCI procedures. This article provides a comprehensive review of the

definition, classification, pathological mechanisms, and therapeutic advancements related to ISR.

Keywords

Coronary Heart Disease, Percutaneous Coronary Intervention (PCI) with Stent Implantation, In-Stent Restenosis

Copyright © 2025 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/>



1. 前言

目前我国患有 CHD 的患者已超过 1000 万人，仅 2023 年行 PCI 治疗的超 100 万[1]。随着 PCI 技术的普及，其并发症的防治成为目前临床所关注的重点。尽管目前 DES 的广泛应用将 ISR 的发生率由金属裸支架时代的 30%下降到 5%~10%，但每年仍有许多患者因 ISR 需要住院接受治疗[2]，因此预防及治疗 ISR 不可避免地成为了一个巨大的挑战。本文综述了近年来对 ISR 的相关研究，以期降低患者 ISR 发生率及再住院率。

2. 定义

ISR 在影像学中表现为因不同原因使得支架段或支架边缘 $\leq 5\text{ mm}$ 狭窄直径超过了血管管腔直径的 50%。根据其发生时间的不同，临床上将 ≤ 24 小时、24 小时至 30 天、30 天至 1 年、超过 1 年的分别定义为急性、亚急性、晚期、极晚期。目前临床上对于 ISR 有不同分型，其中最常应用的分别是 Mehran 分类法见表 1。

Table 1. Mehran classification
表 1. Mehran 分类法

分型	定义
I型	支架内或支架边缘再狭窄长度 $\leq 10\text{ mm}$
II型	ISR 长度 $> 10\text{ mm}$
III型	支架内及支架边缘均发生再狭窄且狭窄长度 $> 10\text{ mm}$
IV型	支架内完全闭塞，TIMI 血流分级 0 级

3. 机制

3.1. 生物因素

3.1.1. 炎症反应

无论是应用球囊扩张或是使用金属裸支架、药物洗脱支架解除冠脉狭窄，这一过程均可造成血管管壁的损伤。血管壁损伤及异物的植入会引起炎症细胞释放信号分子如细胞间黏附因子-1、白介素-1 等[3]，加剧炎症反应，促进低密度脂蛋白胆固醇进入内皮下，进一步形成泡沫细胞，造成管腔狭窄。同时，由于血管受损部位重新进入动脉粥样硬化这一状态时，静止的血管平滑肌细胞在转化生长因子- β 等炎症因子的作用下，使得其从中膜向内膜迁移，并促进内膜增生，进一步造成管腔狭窄程度加剧[4] [5]。

3.1.2. 超敏反应

在最初的金属裸支架时代，其高 ISR 发生率与支架本身金属材质有关，是造成 ISR 的重要机制之一[6]。但随着支架技术的进步，药物洗脱支架制作工艺较前更为复杂，不论是药物涂层、药物载体亦或是支架平台，都可能会引起局部嗜酸粒细胞等炎症细胞浸润，从而导致超敏反应的发生，引起血管平滑肌细胞的增殖与迁移，导致 ISR 的发生[7]。

3.1.3. 药物不耐受

目前广泛应用的药物洗脱支架为第二代，其上携带有抗增殖药物如依维莫司、他克莫司、雷帕霉素等，具有抑制平滑肌细胞增殖及迁移能力。其通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白，阻断细胞从 G1 期向 S 期过渡[7]，从而实现抑制血管平滑肌细胞的增殖及迁移，且在植入支架后，血管内皮的损伤会引起血小板聚集，从而引起炎症反应的发生。为抑制血小板聚集，阻断其释放各种炎症因子例如血小板衍生生长因子、白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等，通常对植入支架的患者进行双联抗血小板治疗，抑制炎症反应，进一步避免平滑肌细胞活化。若机体因基因突变或其他原因引起药物无法达到其作用，均会引起 ISR 发生。

3.2. 机械因素

3.2.1. 支架 - 血管壁不匹配

支架 - 血管壁不匹配包括有支架膨胀不良、支架贴壁欠佳、选用支架超出管腔直径、未能完全覆盖病变段等原因。支架膨胀不良是造成 ISR 发生的原因之一，其可能与术中支架植入前预处理欠佳、冠脉病变处钙化较重、过小压力释放支架有关。支架膨胀不良的直接后果便是贴壁不良，导致支架与血管壁间形成湍流及低剪切力区，这一区域不仅是形成血流的良好温床，同时低剪切力区将持续刺激内皮细胞，激活炎症反应。此外，膨胀不良区域的抗增殖药物浓度不足进一步延长了金属支架对血管内皮损伤刺激的时间，这一恶性循环最终指向了 ISR 的发生[7][8]。支架扩张过大超过血管本身直径可能会引起内皮细胞广泛受损，加速内皮细胞自我修复，在这一修复过程中引起炎症反应造成 ISR[7][8]。还有其他可能如支架未能完全覆盖病变处或未能完全覆盖术中已被球囊扩张区域[7][9]。在 SIRIUS 研究中证实未能完全覆盖术中预处理区域时，其狭窄发生部位主要发生在支架边缘。其机制可能与预处理时，球囊已经损伤血管内皮细胞，而支架植入时却无法覆盖，药物涂层无法在该区域发挥抑制作用[10]。同时，在操作过程中应同时注意后扩张支架时可能引起的支架短缩情况，这可能会引起支架未能完全覆盖预处理或病变段。此外，支架着陆点边缘存在有斑块负荷较重区域时，尤其是斑块负荷超过 50%，支架边缘的持续刺激会加剧斑块进展，使得再狭窄发生率大大增加[11][12]。

3.2.2. 介入技术

手术医生所掌握的技术、支架着陆点的选择、支架与血管匹配欠佳、支架过度扩张引起短缩未能完全覆盖处理段或钢梁断裂、支架重叠部分过长、未能成功串联支架引起支架连续性中断以及术中其他可能引起血管管壁损伤等多种情况，均可以引起晚期 ISR 的发生[5][13]。

3.3. 其他因素

还有其他诸如吸烟史、高尿酸血症、高同型半胱氨酸血症、高血压病、糖尿病等心血管危险因素，均可以促进动脉粥样硬化的进展，促使 PCI 术后患者出现 ISR 的发生[14]-[19]。

4. 治疗进展

4.1. 球囊扩张

早先金属裸支架时代处理支架内再狭窄的手段十分有限，应用普通球囊进行高压扩张是其治疗手段

之一。但其高压扩张造成的内膜损伤、血管弹性回缩及术后高复发率等缺点使其逐渐被其他手段所取代[20]。随后逐渐发展出的切割球囊、棘突球囊在处理普通球囊无法处理的情况,如在处理钙化病变、减少血管弹性回缩及为后续进一步应用药物球囊或新一代药物洗脱支架发挥了重要作用。其通过球囊上不同元件对血管壁起到切割作用,以较小的血管壁损伤降低术后 ISR 的发生[21][22]。同时,因为元件切割的同时也具有固定作用,减少了普通球囊高压扩张时球囊滑脱导致更多支架植入这一情况的发生。根据以往的研究,应用切割球囊、棘突球囊相对于应用普通球囊患者其疗效更佳,但其远期不良事件发生率并未降低[23]。棘突球囊及切割球囊在治疗过程中,因其破坏斑块完整性,使得可以进一步介入治疗。二者辅助介入治疗时,可显著降低管腔狭窄百分率,有效降低支架内再狭窄发生率[24],对于预扩张欠佳、钙化较重等情况的患者具有显著优势。随着药物球囊的问世,其通过只输送抗增殖药物作用于靶血管,抑制了血管内膜增生,不仅减少了普通球囊、切割球囊及棘突球囊远期不良事件的发生率,也避免了再次植入支架后可能造成的支架膨胀不良、支架金属网格残余及植入支架后丢失管腔等问题[25][26]。同时,药物球囊具有可重复性,对于多次发生 ISR 的患者具有不可比拟的优势,对于存在支架金属物过敏、顽固性 ISR 等不适合再次植入支架的患者保留有再次接受介入治疗的机会。

4.2. 支架植入

新一代药物洗脱支架相较于金属裸支架及第一代药物洗脱支架再抗血管增殖方面具有显著优势,成为国内外指南治疗 ISR 的首选方法之一。相较于第一代药物洗脱支架,新一代药物洗脱支架具有更薄的支架金属桥梁、更好的生物兼容性。其用于治疗 ISR 时具有更好的获益。但目前介入术者面对治疗 ISR 是选择药物球囊还是新一代药物洗脱支架时,仍旧有部分人优先考虑药物球囊。这不仅是考虑到药物球囊具有可重复性,同时也是考虑到支架植入后可导致本就狭窄的管腔面积进一步丢失。也有研究表明,新一代药物洗脱支架相较于药物球囊是初发 ISR 治疗的首选[27][28]。但不论是第一代药物洗脱支架亦或是第二代药物洗脱支架,其支架钢梁的永久存在本身就是造成 ISR 的原因之一,故目前也有部分学者提出应用生物可吸收支架治疗 ISR。生物可吸收支架同时兼具有支架及药物球囊的优势,一方面,生物可吸收支架具有强支撑力,不仅可以避免药物球囊应用后可能出现的血管弹性回缩现象,同时其所具备的可降解性也可以避免因金属支架植入后永存的多层支架所带来的困扰,体现出生物可吸收支架这一极具前景的治疗手段的特点[29][30]。这一特点在多方研究中均得到验证,多个研究均表明生物可吸收支架对比新一代药物洗脱支架临床治疗效果相当[31][32]。但目前尚未有大规模多中心临床试验证实其疗效。

4.3. 其他治疗手段

治疗 ISR 的手段还有冠脉内近距离放射治疗[33]、口服抗增殖药物[7]、冠脉搭桥等。冠脉内近距离放射治疗、口服抗增殖药物这两种治疗手段,不论是价格昂贵、严重的不良反应或是相较于进行介入治疗的差异,均导致二者不在治疗 ISR 方案中。对于反复发生、难治性的 ISR,进行外科冠脉搭桥也可作为治疗方案的一种。

5. 小结

尽管目前冠脉介入领域已取得了十足的进展,但是 ISR 仍是心内介入医生的巨大挑战,其每年约有 4.3% 接受了 PCI 治疗的患者因 ISR 再次入院。虽然目前已有多种治疗手段可供选择,但仍旧无法克服 ISR 这一难题。期望未来可进一步研究阐释 ISR 发生机制,整合已有技术,开发新型策略治疗 ISR,改善 PCI 术后患者的预后。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》2023 (冠心病部分内容) [J]. 心肺血管病杂志, 2024, 43(10): 1015-1024.
- [2] Helen, U., Maximilian, O., Thomas, M., *et al.* (2021) Coronary In-Stent Restenosis-Predictors and Treatment. *Deutsches Arzteblatt International*, **118**, 637-644.
- [3] Taguchi, I., Yoneda, S., Abe, S., Toyoda, S., Nasuno, T., Nishino, S., *et al.* (2013) The Late-Phase Inflammatory Response after Drug-Eluting Stent Implantation. *Heart and Vessels*, **29**, 213-219. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0357-7>
- [4] Feng, C., Zhang, P., Han, B., Li, X., Liu, Y., Niu, D., *et al.* (2018) Optical Coherence Tomographic Analysis of Drug-Eluting In-Stent Restenosis at Different Times. *Medicine*, **97**, e12117. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012117>
- [5] 王紫澜, 涂应锋, 于波. 支架置入术后再发急性冠状动脉综合征的研究进展[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2021, 29(8): 462-467.
- [6] Köster, R., Vieluf, D., Kiehn, M., Sommerauer, M., Kähler, J., Baldus, S., *et al.* (2000) Nickel and Molybdenum Contact Allergies in Patients with Coronary In-Stent Restenosis. *The Lancet*, **356**, 1895-1897. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)03262-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03262-1)
- [7] Boukerche, F. and Kerrouche, M. (2024) Mechanisms, Influencing Factors, and Management of Drug Eluting Stent Coronary Restenosis. *Archives of Cardiovascular Diseases*, **117**, S22-S23. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2023.10.039>
- [8] Alraies, M.C., Darmoch, F., Tummala, R. and Waksman, R. (2017) Diagnosis and Management Challenges of In-Stent Restenosis in Coronary Arteries. *World Journal of Cardiology*, **9**, 640-651. <https://doi.org/10.4330/wjc.v9.i8.640>
- [9] Alfonso, F., Byrne, R.A., Rivero, F. and Kastrati, A. (2014) Current Treatment of In-Stent Restenosis. *Journal of the American College of Cardiology*, **63**, 2659-2673. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.545>
- [10] Moses, J.W., Leon, M.B., Popma, J.J., Fitzgerald, P.J., Holmes, D.R., O'Shaughnessy, C., *et al.* (2003) Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *New England Journal of Medicine*, **349**, 1315-1323. <https://doi.org/10.1056/nejmoa035071>
- [11] Morino, Y., Tamiya, S., Masuda, N., Kawamura, Y., Nagaoka, M., Matsukage, T., *et al.* (2010) Intravascular Ultrasound Criteria for Determination of Optimal Longitudinal Positioning of Sirolimus-Eluting Stents. *Circulation Journal*, **74**, 1609-1616. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-10-0025>
- [12] Kang, S., Cho, Y., Park, G., Ahn, J., Kim, W., Lee, J., *et al.* (2013) Intravascular Ultrasound Predictors for Edge Restenosis after Newer Generation Drug-Eluting Stent Implantation. *The American Journal of Cardiology*, **111**, 1408-1414. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.288>
- [13] Hassan, A.K.M., Bergheanu, S.C., Stijnen, T., van der Hoeven, B.L., Snoep, J.D., Plevier, J.W.M., *et al.* (2009) Late Stent Malapposition Risk Is Higher after Drug-Eluting Stent Compared with Bare-Metal Stent Implantation and Associates with Late Stent Thrombosis. *European Heart Journal*, **31**, 1172-1180. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn553>
- [14] Sakamoto, A., Sato, Y., Kawakami, R., Cornelissen, A., Mori, M., Kawai, K., *et al.* (2021) Risk Prediction of In-Stent Restenosis among Patients with Coronary Drug-Eluting Stents: Current Clinical Approaches and Challenges. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **19**, 801-816. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1856657>
- [15] Huang, X., Wang, X., Zou, Y., Chen, S., Zhang, R., Li, L., *et al.* (2017) Impact of Cigarette Smoking and Smoking Cessation on Stent Changes as Determined by Optical Coherence Tomography after Sirolimus Stent Implantation. *The American Journal of Cardiology*, **120**, 1279-1284. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.011>
- [16] Sakamoto, A., Sato, Y., Kawakami, R., Cornelissen, A., Mori, M., Kawai, K., *et al.* (2021) Risk Prediction of In-Stent Restenosis among Patients with Coronary Drug-Eluting Stents: Current Clinical Approaches and Challenges. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, **19**, 801-816. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1856657>
- [17] Prasad, A.M., Morgan, D.A., Nuno, D.W., Ketsawatsomkron, P., Bair, T.B., Venema, A.N., *et al.* (2015) Calcium/Calmodulin-Dependent Kinase II Inhibition in Smooth Muscle Reduces Angiotensin II-Induced Hypertension by Controlling Aortic Remodeling and Baroreceptor Function. *Journal of the American Heart Association*, **4**, e001949. <https://doi.org/10.1161/jaha.115.001949>
- [18] Qin, S., Zhou, Y., Jiang, H., Hu, B., Tao, L. and Xie, M. (2013) The Association of Diabetes Mellitus with Clinical Outcomes after Coronary Stenting: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **8**, e72710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072710>
- [19] Hassan, A., Dohi, T., Miyauchi, K., Ogita, M., Kurano, M., Ohkawa, R., *et al.* (2017) Prognostic Impact of Homocysteine Levels and Homocysteine Thiolactonase Activity on Long-Term Clinical Outcomes in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of Cardiology*, **69**, 830-835. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2016.08.013>
- [20] 朱超霞, 吕晓飞, 曾利敏, 等. 血管内介入与单纯球囊扩张术在老年重度颅内前循环动脉狭窄的应用效果比较 [J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(24): 78-80+100.

- [21] Spiliopoulos, S., Karamitros, A., Reppas, L. and Brountzos, E. (2019) Novel Balloon Technologies to Minimize Dissection of Peripheral Angioplasty. *Expert Review of Medical Devices*, **16**, 581-588. <https://doi.org/10.1080/17434440.2019.1626715>
- [22] Aoki, J., Nakazawa, G., Ando, K., Nakamura, S., Tobaru, T., Sakurada, M., *et al.* (2019) Effect of Combination of Non-Slip Element Balloon and Drug-Coating Balloon for In-Stent Restenosis Lesions (ELEGANT Study). *Journal of Cardiology*, **74**, 436-442. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.04.011>
- [23] 郭权, 彭亮, 饶立新, 等. 药物涂层球囊治疗原位大血管病变预扩张时切割球囊的应用技巧[J]. 河南医学研究, 2022, 31(20): 3662-3666.
- [24] Kufner, S., Joner, M., Schneider, S., Tölg, R., Zrenner, B., Repp, J., *et al.* (2017) Neointimal Modification with Scoring Balloon and Efficacy of Drug-Coated Balloon Therapy in Patients with Restenosis in Drug-Eluting Coronary Stents. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **10**, 1332-1340. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.04.024>
- [25] 周力, 朱超, 崔贺贺, 等. 急诊经皮冠状动脉介入治疗应用药物涂层球囊处理极晚期支架内血栓形成: 一项单中心回顾性研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2023, 31(3): 201-207.
- [26] 胡灵, 赵晓旭, 李玉姣. 药物涂层球囊在老年下肢动脉硬化闭塞症患者治疗中的疗效观察及其对血管内皮功能的影响[J]. 中国医学工程, 2023, 31(2): 113-116.
- [27] Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M.J., Cuesta, J., García del Blanco, B., García-Touchard, A., López-Mínguez, J.R., *et al.* (2018) 3-Year Clinical Follow-Up of the RIBS IV Clinical Trial. *JACC: Cardiovascular Interventions*, **11**, 981-991. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.02.037>
- [28] Siontis, G.C.M., Stefanini, G.G., Mavridis, D., Siontis, K.C., Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M.J., *et al.* (2015) Percutaneous Coronary Interventional Strategies for Treatment of In-Stent Restenosis: A Network Meta-Analysis. *The Lancet*, **386**, 655-664. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60657-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60657-2)
- [29] Jamshidi, P., Nyffenegger, T., Sabti, Z., Buset, E., Toggweiler, S., Kobza, R., *et al.* (2016) A Novel Approach to Treat In-Stent Restenosis: 6- and 12-Month Results Using the Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *EuroIntervention*, **11**, 1479-1486. <https://doi.org/10.4244/eijv11i13a287>
- [30] 陈思佟, 王悦喜, 刘晓宇. 生物可吸收支架治疗冠状动脉内支架再狭窄的研究进展[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(6): 651-655+659.
- [31] Stone, G.W., Gao, R., Kimura, T., Kereiakes, D.J., Ellis, S.G., Onuma, Y., *et al.* (2016) 1-Year Outcomes with the Absorb Bioresorbable Scaffold in Patients with Coronary Artery Disease: A Patient-Level, Pooled Meta-Analysis. *The Lancet*, **387**, 1277-1289. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01039-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01039-9)
- [32] Kufner, S., Joner, M., Thannheimer, A., Hoppmann, P., Ibrahim, T., Mayer, K., *et al.* (2019) Ten-Year Clinical Outcomes from a Trial of Three Limus-Eluting Stents with Different Polymer Coatings in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation*, **139**, 325-333. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.118.038065>
- [33] Scheller, B., Hehrlein, C., Bocks, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., *et al.* (2006) Treatment of Coronary In-Stent Restenosis with a Paclitaxel-Coated Balloon Catheter. *New England Journal of Medicine*, **355**, 2113-2124. <https://doi.org/10.1056/nejmoa061254>