

药物洗脱支架植入后再狭窄的研究进展

徐巍 李悦[△]

(哈尔滨医科大学 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 随着药物洗脱支架(Drug Eluting Stent, DES)的出现,再狭窄的问题得到进一步的有效控制。然而,药物洗脱支架也存在较低的再狭窄率,由于应用药物洗脱支架治疗人数非常多,这一比率就不容忽视。本文将阐述 DES 支架内再狭窄发生的病理生理学机制、临床表现、形态学特征以及处理策略。

关键词 药物洗脱支架;支架内再狭窄;内膜增生

中图分类号 R541.4 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273 (2012) 26-5195-03

Progress in In-Stent Restenosis of Drug-Eluting Stent

XU Wei, LI Yue[△]

(Harbin medical university, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: With the emergence of drug-eluting stents (DES), restenosis have further effective controled. However, a low rate of in-stent restenosis (ISR) after DES still exists, and its prevalence is not negligible because the population treated with DES is large. We sought to provide a concise, comprehensive overview of the pathophysiologic mechanisms, clinical presentation, morphologic patterns, and management options of DES ISR.

Key words: Drug-Eluting Stent; In-Stent Restenosis; Intimal hyperplasia

Chinese Library Classification(CLC): R541.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273 (2012) 26-5195-03

与金属裸支架(BMS)相比,药物洗脱支架(DES)可以明显减少支架内再狭窄率。在最初随机对比试验中 DES 再狭窄率低于 6%^[1],但随着 DES 应用于更加复杂的病变(如左主干病变、分叉病变、钙化病变等),许多临床观察发现 DES 再狭窄率高于 10%^[3-5]。因此 DES 支架内再狭窄(ISR)仍是临床介入治疗面临的重要问题。

1 DES 植入后再狭窄分型特点

DES 植入后再狭窄定义及分型运用较多的是 Mehran 等^[2]提出的分类方法,即再次冠状动脉造影发现管腔直径减少 50%以上。I 型是局灶型 病变长度 ≤ 10 mm;II 型为弥漫性支架内型 病变长度 > 10 mm,但在支架内,未超出支架边缘;III 型为弥漫增生型 病变长度 > 10 mm,并超出支架边缘;IV 型为完全闭塞型 TIMI 血流 0 级。根据形态学特点又可分为局限型和弥漫型。SIRIUS 研究 32 例雷帕霉素药物洗脱支架(SES)再狭窄发现,84%为局限型^[6]。Rathore 等人^[7]对 351 例 SES 再狭窄患者进行分析,局限型再狭窄患者治疗后 47%复发,非局限型 53%复发。由此推测,DES 植入后以局限型为主且再狭窄治疗后复发率低。

近年来出现许多关于支架内延迟再狭窄及晚期血栓形成的报道。在 TAXUS II 研究中^[8],应用 IVUS 对 161 例植入 BMS 与紫杉醇药物支架(PES) 2 年的患者进行分析,结果发现植入 BMS 组晚期发生新生内膜过度增殖比率有所下降,而植入

PES 组却有所增加。但是,PES 组新生内膜增殖面积比 BMS 组要小。SPIRIT II 试验^[9]对植入 Xience V 依维莫司药物涂层支架(EES) 2 年的患者进行造影与 IVUS 检查,同样也发现了这种支架内延迟再狭窄现象。导致 DES 植入后出现支架内延迟再狭窄的原因仍然不是十分明确。这可能与血管内膜延迟愈合反应、药物引起的持续生物反应或多聚载体长期超敏反应有关。最近一项临床研究发现^[10] 支架内晚期血栓多发生于支架贴壁不良、血管内膜延迟增生的患者,此外还可能与新生内膜表面脂质斑块破裂有关。

2 临床表现

在 DES 时代,DES 再狭窄率要比 BMS 少 50%以上^[1,6],因此关于 DES 支架内再狭窄临床表现观察较少。患者可以表现为不稳定型心绞痛、稳定型心绞痛、心肌梗死或无临床症状。一些研究表明^[11,12]药物洗脱支架内再狭窄 16%到 66%表现为不稳定型心绞痛,1%到 20%表现为心肌梗死。而 Vaknin-Assa 等^[13]通过对 2473 名患者观察发现 77%表现为稳定型心绞痛,5%表现为不稳定型心绞痛,10%表现为非 ST 段抬高型心肌梗死,8%无临床症状。

金属裸支架支架内再狭窄发生平均时间是支架术后 5.5 个月,并且发生心肌梗死的时间要比发生再发心绞痛早^[14]。由于药物洗脱支架内抗内膜增殖药物延迟了生物损伤反应导致其发生再狭窄时间要比金属裸支架内再狭窄时间要长。一些研究表明^[13,15],从植入支架到发现支架内再狭窄的平均时间是 12 个月。

3 DES 植入后再狭窄机制

关于 DES 发生支架内再狭窄的主要原因仍然是人们争论的

作者简介 徐巍(1985),男,硕士,研究方向:药物洗脱支架再狭窄问题。电话:13796620139, E-mail: xwhlj2009@163.com

△通讯作者 李悦, E-mail: ly99ly@vip163.com

(收稿日期 2012-04-09 接受日期 2012-04-29)

焦点,可能与生物学、机械学以及术者技术等因素有关。

3.1 生物因素

血管内膜过度增生是支架内再狭窄的主要原因之一。Soo-Jin Kang 等^[16]通过血管内超声对 76 名药物支架内再狭窄患者分析发现,93%的患者发生内膜过度增生。最近研究发现人体内一些基因在调控细胞内膜增殖中具有重要作用。Ganesh 等^[17]对支架内再狭窄患者血样进行分析发现 29 种基因(如 ACADM ATP6V1H 等)在支架内再狭窄患者中表达增多。let-7d MicroRNA 可以抑制血管平滑肌细胞增殖^[18]。

机体对抗内膜增殖药物无效或抵抗导致内膜过度增生。西罗莫司及其类似物具有抑制细胞效应。它们通过使平滑肌细胞停止于细胞周期 G1 期而抑制其转运与增殖。紫杉醇具有细胞毒性效应,它是通过与微管的 β 微管蛋白结合干扰微管蛋白生物学活动,从而抑制微管蛋白解聚^[19]。当机体对这些药物产生抗性时,增加了支架内再狭窄率。

DES 主要由三部分组成,即支架平台、抗再狭窄药物以及药物载体。这其中任何一部分都可能引发机体超敏反应。在 RADAR 研究中^[20],对 5783 例植入 DES 后发生不良事件患者进行分析,结果发现 261 例患者发生超敏反应,这其中有 17 例怀疑是 DES 本身所导致超敏反应所致。新一代药物洗脱支架采用了生物可降解聚合物并改进了支架平台材料以减少超敏反应发生。

3.2 机械因素

局部血流量变化、支架重叠以及药物载体多聚物损伤均会阻碍局部药物有效、平均分布。支架不完全膨胀以及支架通过病变部位较困难时暴力操作导致聚合物脱落都可以对药物有效分布产生不利影响。对于病变较长、分叉病变等需要植入多个支架时,由于支架重叠以及不同支架携带药物不同导致药物剥离从而产生一个药物浓度相对较低地带,从而增加了支架内再狭窄率。

支架断裂会对局部药物释放、分布产生不利影响。支架断裂点抗再狭窄药物浓度较低,容易在此处形成支架内再狭窄。依据冠状动脉造影和血管内超声表现,形态学上支架断裂可分为^[21]:(1)完全离断型 冠状动脉造影显示支架断裂的两部分完全分离和(或)IVUS 检查发现支架断裂处金属丝完全缺失;(2)部分离断型 IVUS 显示支架金属丝缺失超过血管壁 1/3,但未完全离断;(3)塌陷型 冠状动脉造影可见支架断裂且折叠成角大于 45 度。据报道,DES 断裂发生率为 1%-8%,并且常见于右冠状动脉、严重扭曲成角的血管、长支架以及坚硬的闭环支架等。

3.3 术者技术因素

支架不完全膨胀 支架不完全膨胀是由于支架扩张时扩张力不够所致。在一些患者中,很难通过造影来发现支架不完全膨胀,仅能通过钙化病变或支架内球囊不能完全扩张来进行判断。通过血管内超声可以清楚发现支架不完全膨胀。

支架周围的管壁损伤 一项随机试验表明^[22]支架过短而未能完全覆盖预扩张球囊扩张损伤的血管部位时,其支架边缘易发生再狭窄。而更换目前所推荐技术如应用较短球囊预扩张,足够长的支架完全覆盖球囊扩张所损伤血管,支架内后扩张应用较短、高压球囊,再狭窄率明显降低。

支架间隙 支架间隙是由于植入多枚支架时未能完成支架的连续覆盖。与支架断裂相似,支架之间空隙抗再狭窄药物浓度低,并且在进行球囊预扩张与后扩张时容易损伤此处血管内膜,因此易发生再狭窄。一般而言,病变较长需要植入多枚支架时,应该避免支架之间空隙形成。

4 治疗

药物洗脱支架内再狭窄的最佳治疗方法尚无定论,这主要是由于导致 DES 支架内再狭窄的因素有很多,很难判断主要原因从而选择最优治疗方案。目前主要治疗方法有球囊扩张、切割球囊、相同 DES 植入、不同 DES 植入、斑块祛除旋磨术、血管内放射治疗(VBT)等。

4.1 切割球囊

在药物支架问世以前,这是治疗裸支架内再狭窄的主要方法。在药物支架时代,其作用仍然不容忽视。一项包括 32 名支架内再狭窄患者临床研究发现^[23]用切割球囊治疗支架内再狭窄 6-12 个月后局限型狭窄复发率为 14.3%,弥漫型为 54.5%。对于支架不完全膨胀导致的支架内再狭窄可以用高压球囊扩张来治疗。治疗过程中若发生球囊滑动,可以采用切割球囊来解决这一难题,但切割球囊的使用往往又会增加球囊通过支架的难度。

4.2 DES

DES 是目前治疗支架内再狭窄最为有效的手段之一。Kim^[24]等报道:应用 SES 治疗 DES 支架内再狭窄 6 个月内复发比率为 4%,而应用传统切割球囊或 VBT 技术治疗后 6 个月内复发比率为 35%,明显高于 DES 组。由于抗药性是 DES 支架内再狭窄的一个因素,因此使用不同 DES 治疗 DES 支架内再狭窄可能更加有效。Mishke^[25]等实施的一项包含 108 位 DES 支架内再狭窄患者的研究发现:一年内发生血运重建比率在应用相同 DES 组为 29%,在应用不同 DES 组为 19%,在应用传统方法(切割球囊技术、BMS、VBT)治疗组为 37%。而 Kim 等^[26]通过对 67 名支架内再狭窄患者研究观察认为,对于局限型再狭窄患者可以用任何一种策略治疗,弥漫型则更适用 DES 治疗。

4.3 血管内放射治疗(VBT)

VBT 是由导管介导将放射源送至靶血管,借助其电力辐射抑制血管平滑肌细胞增殖,从而防治再狭窄。主要用于 DES 支架内再狭窄治疗^[29,30]。Torguson^[27]等研究显示,与再次置入 DES 相比,VBT 术后 8 个月的总心脏事件发生率较低(24.0%比 9.8%, $P=0.44$),两组 8 个月时靶血管重建率相似。但此试验没有选用多变量模型,具有一定局限性。Wierner 等^[28]对 91 名应用 DES 或 VBT 治疗 DES 支架内再狭窄患者进行比较发现:DES 组 6 个月和 3 年发生支架内再狭窄率明显低于 VBT 组。近年来随着 VBT 应用减少,国内许多医院已经不具备这一设备了。

4.4 冠状动脉搭桥手术

当一些复杂病变(如多支血管支架内发生再狭窄、关键部位发生弥漫型再狭窄等)应用介入方法治疗较困难时,冠状动脉搭桥手术就成为一种很好的选择。再次植入 DES 治疗 DES 支架内再狭窄需要加大抗凝力度,可能需要终身双联抗血小板治疗。而一些患者由于并发症问题或依从性较差,无法长期坚

持服药,这时行冠状动脉搭桥手术就是最好选择。

5 小结

随着药物洗脱支架的应用,支架内再狭窄比率明显下降,但随着病变复杂程度的提高,长段病变,弥漫性小血管病变介入的增多,重叠支架、长支架的普遍应用,其再狭窄率有所升高。通过进一步研究 DES 的再狭窄,了解其发生机制包括其遗传背景等,寻求安全有效的防治措施,使冠状动脉介入治疗获得更为理想的效果。

参考文献(References)

- [1] Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(3):221-231
- [2] Mehran R, Dangas G, Abizaid AS, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome [J]. *Circulation*, 1999, 100(18):1872-1878
- [3] Mauri L, Silbaugh TS, Wolf RE, et al. Long-term clinical outcomes after drug-eluting and bare-metal stenting in Massachusetts [J]. *Circulation*, 2008, 118(18):1817-1827
- [4] Lee JY, Park DW, Kim YH, et al. Incidence, predictors, treatment, and long-term prognosis of patients with restenosis after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardio*, 2011, 22, 57(12):1349-1358
- [5] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1):175-181
- [6] Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(14):1315-1323
- [7] Rathore S, Kinoshita Y, Terashima M, et al. A comparison of clinical presentations, angiographic patterns and outcomes of in-stent restenosis between bare metal stents and drug eluting stents [J]. *EuroIntervention*, 2010, 5(7):841-846
- [8] Aoki J, Colombo A, Dudek D, et al. Persistent remodeling and neointimal suppression 2 years after polymer-based, paclitaxel-eluting stent implantation: insights from serial intravascular ultrasound analysis in the TAXUS II study [J]. *Circulation*, 2005, 112(25):3876-3883
- [9] Claessen BE, Beijk MA, Legrand V, et al. Two-year clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up of the XIENCE V everolimus-eluting stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: the SPIRIT II trial [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(4):339-347
- [10] Shinichiro Miyazaki, Yoshikazu Hiasa, Takefumi Takahashi, et al. In Vivo Optical Coherence Tomography of Very Late Drug-Eluting Stent Thrombosis Compared With Late In-Stent Restenosis [J]. *Circ J*, 2012, 76(2): 390 - 398
- [11] Bossi I, Klersy C, Black AJ, et al. In-stent restenosis: long-term outcome and predictors of subsequent target lesion revascularization after repeat balloon angioplasty [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 35(6):1569-1576
- [12] Chen MS, John JM, Chew DP, et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity [J]. *Am Heart J*, 2006, 151(6):1260-1264
- [13] Hana Vaknin-Assa, Abid Assali, Eli Lev, et al. Characterization and Clinical Outcomes of Drug-Eluting In-Stent Restenosis [J]. *IMAJ*, 2010, 12(5): 273-276
- [14] Nayak AK, Kawamura A, Nesto RW, et al. Myocardial infarction as a presentation of clinical in-stent restenosis [J]. *Circ J*, 2006, 70(8):1026-1029
- [15] Lee MS, Pessequeiro A, Zimmer R, Jurewitz D, Tobis J. Clinical presentation of patients with in-stent restenosis in the drug-eluting stent era [J]. *J Invasive Cardiol*, 2008, 20(8):401-403
- [16] Soo-Jin Kang, Gary S. Mintz, Duk-Woo Park, Seung-Whan Lee, et al. Mechanisms of In-Stent Restenosis After Drug-Eluting Stent Implantation Intravascular Ultrasound Analysis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(1):9-14
- [17] Santhi K Ganesh, Jungram Joo, Kimberly Skelding, et al. Time course analysis of gene expression identifies multiple genes with differential expression in patients with in-stent restenosis [J]. *BMC Medical Genomics*, 2011, 4:20
- [18] Man-Li Yu, Jia-Feng Wang, Guo-Kun Wang, et al. Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation Is Influenced by let-7d MicroRNA and Its Interaction With KRAS [J]. *Circ J*, 2011, 75(3): 703-709
- [19] Costa MA, Simon DI. Molecular basis of restenosis and drug-eluting stents [J]. *Circulation*, 2005, 111(17):2257-2273
- [20] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1):175-181
- [21] Lee SH, Park JS, Shin DG, et al. Frequency of stent fracture as a cause of coronary restenosis after sirolimus-eluting stent implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(4):627-630
- [22] Mintz GS. Features and parameters of drug-eluting stent deployment discoverable by intravascular ultrasound [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(8B):26-35
- [23] Hacı Ateş, Hamza Duygu, Cayan Cakır, et al. The efficiency of cutting balloon angioplasty in the treatment of in-stent restenosis [J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(5): 436-440
- [24] Kim YH, Lee BK, Park DW, et al. Comparison with conventional therapies of repeated sirolimus-eluting stent implantation for the treatment of drug-eluting coronary stent restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(11):1451-1454
- [25] Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, Shelton MC, Shelton ME. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2):181-184
- [26] Ki-Hun Kim, Doo-Il Kim, Il-Hwan Kim et al. Therapeutic Strategy for In-Stent Restenosis Based on the Restenosis Pattern After Drug-Eluting Stent Implantation [J]. *Korean Circ J*, 2009, 39(10):408-413
- [27] Torguson R, Sabate M, Deible R, et al. Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(10):1340-1344
- [28] Wiener M, König A, Rieber J, Sohn HY, Leibig M, et al. Sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: clinical and ultrasound results from a randomised trial [J]. *EuroIntervention*, 2011, 6(6):687-694
- [29] Torguson R, Sabate M, Deible R, et al. Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(10):1340-1344
- [30] Bonello L, Kaneshige K, De Labriolle A, et al. Vascular brachytherapy for patients with drug-eluting stent restenosis [J]. *Interv Cardiol*, 2008, 21(6):528-534