

经皮腔内冠状动脉介入治疗术后支架内再狭窄的病因分析及治疗

那 剑 阍 通 秦永文

【摘要】 虽然药物涂层支架及抗凝药物的应用降低了经皮腔内冠状动脉介入治疗(PCI)术后支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生率,但临床研究表明仍有 5%~20% 的患者发生 ISR。该文主要介绍药物涂层支架的 ISR 病因及临床治疗选择。

【关键词】 再狭窄;药物支架;冠状动脉粥样硬化性心脏病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2015.04.003

1 支架内再狭窄(ISR)的病因

单纯球囊成形术后再狭窄的机制包括血管重构、血管壁弹性回缩及新生内膜增生。金属支架的结构性支撑防止了球囊成形术后的弹性回缩和负性血管重构^[1-2]。支架置入后几乎所有的再狭窄都源于新生内膜的增生,此过程是对损伤的自然反应,损伤越严重,新生内膜增生越显著。因此,引起损伤较小的支架,如薄壁支架,再狭窄率较低。推测 ISR 的病理机制为:动脉壁损伤、血栓形成及炎症反应引起各种细胞因子和生长因子分泌增加,与血管平滑肌细胞受体作用,刺激平滑肌细胞分裂、增殖并向内膜迁移,使得新生内膜过度增生,从而引起再狭窄^[3-8]。药物洗脱支架(DES)携带抑制平滑肌增殖、促进内皮祖细胞增殖及促相关细胞因子分泌的药物,能抑制新生内膜增生,减少经皮腔内冠状动脉介入治疗(PCI)术后血管再狭窄的发生率^[9-10]。然而,尽管如此,DES 支架置入后仍有 ISR 发生^[11]。DES 发生 ISR 的原因:(1)DES 需要高分子多聚体作为药物附着于金属支架的介质,此高分子多聚体可能引发炎症反应;(2)支架膨胀不完全(指支架置入时膨胀不良而非慢性支架回缩),部分钙化病变可导致支架不能充分扩张;(3)局部血流改变、支架梁重叠、聚合物的损伤、支架覆盖率和药物释放率的改变均会导致药物释放不均;(4)支架完全或部分的分离(发生率约为 1%~8%),分离的支架既使该部位血管失去了金属框架支撑,又使该部位血管药物释放不均。同时,因支架释放之前球

囊预扩张对血管壁的损伤,释放支架后该部位却因支架分离未被完全覆盖,均成为该部位发生再狭窄的重要病因。右冠状动脉、极度迂曲、成角和血管扭转、支架重叠、长支架以及雷帕霉素药物洗脱支架(SES)坚硬的闭环结构均易引起支架断裂,从而造成支架分离。此外,支架断裂也是支架膨胀不良的标志。

2 ISR 的处理

ISR 的处理除了加强抗凝抗血小板及降脂等常规药物治疗外,还有再次置入药物洗脱支架 DES 及药物球囊(drug eluting balloon, DEB)治疗。

2.1 再次置入 DES

ISAR-DESIRE II 研究^[12]入选了 450 例 SES 再狭窄患者,随机接受 SES 或紫杉醇药物涂层支架(PES),两组患者术后随访 6~8 个月。结果显示在支架内血栓、晚期管腔丢失、再发心肌梗死及死亡等方面均无显著差异,该研究肯定了再次置入 SES 或 PES 的安全性。该研究入选患者多为局限性再狭窄,而局限性再狭窄与局部药物释放不均有关,可能与药物抵抗关系不大。因此,对于此种类型的再狭窄,若是支架膨胀不良引起,则可使用压力球囊再次充分扩张;若为支架断裂引起,则可选择短支架再次置入。

KISS 研究^[13]入选了 832 例 ISR 患者,患者多为弥漫性病变,将患者分为再次支架置入组及球囊扩张组。随访 2 年,结果显示再次置入支架疗效优于球囊扩张,主要心血管不良事件(MACE)较少。

2.2 DEB 治疗

DEB 是一种以球囊导管为介导的局部药物输

送装置。药物(主要是紫杉醇)直接均匀涂在球囊上,快速释放,球囊扩张后能够使病变血管的血管壁达到恰当的抗增殖药物浓度且药物分布均匀。随着血管壁上药物代谢,有利于支架术后血管壁内皮化,降低支架内血栓发生的危险性。药物短期作用能明显阻断血管内膜早期增生反应,避免高危再狭窄病变如小血管病变、分叉病变和弯曲病变等再狭窄。DEB 既避免了支架金属架梁造成的血管损伤反应,使血管保持原有的解剖形态,又保证了药物平稳均匀的接触和释放,同时避免了聚合物引起的炎症反应及免疫反应。2006 年, PACCOCATHISR I 研究^[14]首次对比了 PCI 术后 ISR 患者行紫杉醇洗脱球囊(PEB)扩张和普通球囊扩张;2007 年发表的研究结果表明,PEB 组优于普通球囊扩张组^[15]。随后,PEPCAD II-ISR 研究^[16]对比了 PCI 术后 ISR 患者行 PEB 单纯球囊扩张和普通球囊加 PES 两种治疗后 6 个月随访,结果显示再狭窄及 MACE 发生率均无统计学差异。因此,2010 年欧洲心脏病指南将 DEB 治疗 ISR 列入 II a 类推荐。然而,2011 年美国心脏病协会指南指出,DEB 用于临床治疗证据尚不充足,不能支持任何正式推荐。2012 年, PACOCAD-DES 研究^[17]对比了 PEB 与普通球囊扩张 ISR,认为 PEB 具有显著优势。同年发表的全球注册研究对比了 PEB 组与 PEB 加裸支架组治疗 ISR,结果显示两组疗效无统计学差异^[18]。2013 年,ISAR-DESIRE 3 研究^[19]对比了对 ISR 患者分别行 PEB、PES 及普通球囊扩张的疗效,得出 PEB 与 PES 组远期预后无统计学差异,均优于普通球囊组,且 PEB 组优于 PES 组(因 PEB 组无需再次置入支架)。2014 年,在我国开展的注册研究也得出 PEB 与 PES 治疗 DES-ISR 远期预后无差异的结论,PEB 组无需再次置入支架^[20]。

3 小结

应针对 ISR 的病因制定最佳治疗方案。随着 PCI 技术的进步和治疗方案的改进,相信对 ISR 的治疗会取得更加理想的效果。

参 考 文 献

[1] 潘春仰,邱建平,沈卫峰. 冠状动脉药物洗脱支架后再狭窄研究进展[J]. 国际心血管病杂志,2013,40(6):341-344.
[2] Kandzari DE, Tchong JE, Zidar JP. Coronary artery stents; evaluating new designs for contemporary percutaneous intervention[J]. Catheter Cardiovasc Interv,2002,56(4):562-576.
[3] Ostrowski SR, Johansson PL. Endothelial glycocalyx

degradation induces endogenous heparinization in patients with severe injury and early traumatic coagulopathy[J]. J Trauma Acute Care Surg,2012,73(1):60-66.

- [4] Roffman DS. Considerations in patients receiving oral antiplatelet therapy after acute coronary syndrome and percutaneous coronary intervention[J]. Am J Health Syst Pharm,2010,67(15 Suppl 7):S18-S24.
[5] Schulz S, Sibbing D, Braun S, et al. Platelet response to clopidogrel and restenosis in patients treated predominantly with drug-eluting stents[J]. Am Heart J, 2010, 160(2): 355-361.
[6] Lupi A, Secco GG, Rognoni A, et al. Plasma fibrinogen levels and restenosis after primary percutaneous coronary intervention[J]. J Thromb Thrombolysis, 2012, 33(4): 308-317.
[7] Bonello L, Basire A, Sabatier F, et al. Endothelial injury induced by coronary angioplasty triggers mobilization of endothelial progenitor cells in patients with stable coronary artery disease[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(5): 979-981.
[8] Garg R, Tellez A, Alviar C, et al. The effect of percutaneous coronary intervention on inflammatory response and endothelial progenitor cell recruitment [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2008, 72(2): 205-209.
[9] Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis[J]. Lancet, 2007, 370(9591): 937-948.
[10] Wöhrle J, Nusser T, Kestler HA, et al. Comparison of the slow-release polymer-based paclitaxel-eluting Taxus-Express stent with the bare-metal Express stent for saphenous vein graft interventions[J]. Clin Res Cardiol, 2007, 96(2): 70-76.
[11] Stolker JM, Kennedy KF, Lindsey JB, et al. Predicting restenosis of drug-eluting stents placed in real-world clinical practice: derivation and validation of a risk model from the EVENT registry[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2010, 3(4): 327-334.
[12] Mehilli J, Byrne RA, Tiroch K, et al. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study [J]. J Am Coll Cardiol, 2010; 55(24): 2710-2716.
[13] 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.
[14] Scheller B, Hehrlein C, Bocks W, et al. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter[J]. N Engl J Med, 2006, 355(20): 2113-2124.
[15] Scheller B, Speck U, Böhm M. Prevention of restenosis: is angioplasty the answer? [J]. Heart, 2007, 93(5): 539-541.

(下转第 260 页)

组,LS 组和 HS 组 miR-126 表达均高于 M 组;HS 组 miR-126 表达高于 LS 组,说明心肌梗死后 miR-126 表达下调^[12],因而 M 组血管新生不明显,而丹参多酚酸盐能上调 miR-126 表达,促进血管新生。VEGF mRNA 可能是 miR-126 的靶 mRNA,或 miR-126 通过调控其他靶 mRNA,影响 VEGF mRNA 表达。

参 考 文 献

- [1] 庄 钦,毛 威.丹参多种活性成分调节血管新生机制的研究概述[J].浙江中医药大学学报,2014,38(4):506-510.
- [2] 王雪婷,罗 明.微小 miR-126 在血管内皮细胞中的生物学功能[J].国际心血管病杂志,2014,41(1):4-6.
- [3] Giacca M, Zacchigna S. VEGF gene therapy: therapeutic angiogenesis in the clinic and beyond[J]. Gene Ther,2012,19(6):622-629.
- [4] Wang S, Aurora AB, Johnson BA, et al. The endothelial-specific microRNA miR-126 governs vascular integrity and angiogenesis[J]. Dev Cell,2008,15(2):261-271.
- [5] 黄绍湘,路 超,李 峰,等.大鼠心肌梗死模型的建立[J].辽宁中医杂志,2014,41(3):586-588.
- [6] 张少言,林贻霄,陈 浩,等.血管新生与冠心病治疗性血管生

成[J].心血管病学进展,2014,35(1):55-59.

- [7] Lassaletta AD, Elmadhun NY, Burgess TA, et al. Microvascular notch signaling is upregulated in response to vascular endothelial growth factor and chronic myocardial ischemia[J]. Circ J,2014,78(3):743-751.
- [8] Sodha NR, Chu LM, Boodhwani M, et al. Pharmacotherapy for end-stage coronary artery disease [J]. Expert Opin Pharmacother,2010,11(2):207-213.
- [9] 贺延奇.中医药对冠心病治疗性血管新生研究[J].亚太传统医药,2014,10(4):85-86.
- [10] Harris TA, Yamakuchi M, Ferlito M, et al. MicroRNA-126 regulates endothelial expression of vascular cell adhesion molecule 1[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2008,105(5):1516-1521.
- [11] Chen JJ, Zhou SH. Mesenchymal stem cells overexpressing MiR-126 enhance ischemic angiogenesis via the AKT/ERK-related pathway[J]. Cardiol J,2011,18(6):675-681.
- [12] Long G, Wang F, Duan Q, et al. Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction[J]. Int J Biol Sci,2012,8(6):811-818.

(收稿:2014-12-01 修回:2015-06-04)

(本文编辑:孙 雯)

(上接第 224 页)

- [16] Unverdorben M, Vallbracht C, Cremers B, et al. Paclitaxel-coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis [J]. Circulation, 2009,119(23):2986-2994.
- [17] Rittger H, Brachmann J, Sinha AM, et al. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study[J]. J Am Coll Cardiol,2012,59(15):1377-1382.
- [18] Wöhrle J, Zadura M, Möbius-Winkler S, et al. SeQuentPlease World Wide Registry: clinical results of SeQuent please paclitaxel-coated balloon angioplasty in a large-scale, prospective registry study[J]. J Am Coll Cardiol, 2012, 60

(18):1733-1738.

- [19] Byrne RA, Neumann FJ, 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.
- [20] Xu B, Gao R, Wang J, et al. A prospective, multicenter, randomized trial of paclitaxel-coated balloon versus paclitaxel-eluting stent for the treatment of drug-eluting stent in-stent restenosis: results from the PEPCAD China ISR trial[J]. JACC Cardiovasc Interv,2014,7(2):204-211.

(收稿:2014-11-03 修回:2015-06-04)

(本文编辑:丁媛媛)