

冠状动脉成像技术在支架内再狭窄中的研究进展

郑士航 张飞飞 高曼 李英肖 齐晓勇

【摘要】 冠状动脉内成像技术包括冠状动脉造影、血管内超声、光学相干断层扫描以及传统成像技术的新应用(冠状动脉计算机断层血管造影术、CT 引导的血流储备分数)等,不仅可以评价支架内再狭窄的管壁结构、病变性质,还对指导治疗具有重要意义。

【关键词】 支架内再狭窄;冠状动脉计算机断层血管造影术;冠状动脉造影;血管内超声;光学相干断层扫描

doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2022.03.002

冠状动脉裸金属支架(BMS)植入较单纯球囊扩张改善了患者的临床预后,但术后支架内再狭窄(ISR)发生率可达 30%。冠状动脉药物洗脱支架(DES)的出现明显降低了 ISR 的发生率^[1]。依据 ISR 出现时间,可将 ISR 分为急性(24 h 内)、亚急性(24 h 至 30 d)、晚期(30 d~1 年)和非常晚期(>1 年)^[2]。近年来,冠状动脉成像技术的临床应用在各方面都有了很大提高^[3],血管内超声和光学相干断层扫描(OCT)腔内影像学技术已成为常规经皮冠状动脉介入治疗(PCI)或特殊 PCI 病例中使用的重要指导工具。冠状动脉造影 ISR 是指 PCI 后,再次冠状动脉造影时支架段内或距其边缘 5 mm 的管腔狭窄直径 $\geq 50\%$;临床定义的 ISR 是指存在直径 $> 50\%$ 的支架内狭窄以及反复心绞痛发作,存在客观缺血体征(心电图改变),如无冠状动脉血流动力学评估阳性、血流储备分数(FFR) < 0.80 、血管内超声最小横截面积 $< 4 \text{ mm}^2$ (左主干为 6 mm^2)或再狭窄($\geq 70\%$)。欧洲心血管介入协会推荐对 ISR 患者行常规冠状动脉内影像学检查,并首选 OCT^[4]。

1 ISR 的发生机制及危险因素

BMS 的 ISR 与冠状动脉内膜损伤和新内膜形成有关,而 DES 的 ISR 可能与植入 DES 后的炎症反应、延迟愈合、内皮化不完全或新动脉粥样硬化等有关^[5]。

1.1 生物因素

1.1.1 过敏反应 在植入 BMS 后,患者对支架释放的镍和钼的过敏反应是 ISR 发生机制之一^[6]。而 DES 由抗再狭窄药物、药物载体(聚合物)和支架平台组成,机体对任一组成部分的过敏反应也可能导致植入后 ISR。

1.1.2 耐药性 西罗莫司和其他药物(如依维莫司等)有抑制哺乳动物雷帕霉素蛋白的功能,并通过在 G1 期阻滞细胞分化或潜在地诱导细胞凋亡以抑制平滑肌细胞迁移和增殖。然而,基因突变或补偿性变化影响雷帕霉素的敏感性,从而使患者对雷帕霉素产生耐药性^[7]。

1.1.3 支架内新动脉粥样硬化 支架内新动脉粥样硬化已成为晚期 ISR 的重要因素,新内膜增生通常由蛋白聚糖基质,平滑肌细胞和间质胶原组成。新动脉粥样硬化的特征是脂质内的泡沫巨噬细胞在新内膜内蓄积,有或没有坏死核及钙化^[8]。

1.1.4 炎症反应 全身性和局部性炎症反应在 ISR 的发病机制中起着关键作用,促进了新内膜的增殖^[9]。已发现几种与 ISR 相关的炎症反应生物标志物,炎症指标 C 反应蛋白(CRP)是 BMS 再狭窄的重要预测指标,然而,CRP 水平不能预测 DES 的 ISR 风险^[10]。

1.2 机械性因素

支架扩张不足、支架贴壁不良、支架断裂、两个支架之间的间隙、残留动脉粥样硬化病变支架外的气压伤等均与 ISR 有关。其中支架扩张不足被认为是发生 ISR 的主要因素^[4]。术者操作技术及熟练程度对 ISR 也有一定影响。

基金项目:青年科学基金项目(H2020307017)

作者单位:075000 张家口,河北北方学院研究生院(郑士航);050051 石家庄,河北省人民医院心内科(张飞飞,高曼,李英肖,齐晓勇)

通信作者:齐晓勇, E-mail: hbghxiaoyong_q@126.com

1.3 患者危险因素

1.3.1 患者自身危险因素 高血压、糖尿病、高脂血症和慢性肾脏疾病是患者发生 ISR 的危险因素。糖尿病是 ISR 风险增加的重要因素,糖尿病患者的风险比非糖尿病患者高 2~4 倍。血管愈合过程相关的遗传因素也可能会导致 ISR。在一项荟萃分析中,一氧化氮合酶 3、基质金属蛋白酶 3、血管紧张素原和血管紧张素 II 1 型受体都有增加 ISR 的风险^[11]。

1.3.2 病变因素 病变严重钙化、B2/C 复杂型病变、慢性闭塞性病变、开口处病变、分叉处病变、冠状动脉旁路移植术后病变、病变长度>20 mm、病变直径<3 mm 以及周期性再狭窄病变是患者发生 ISR 危险因素。

2 冠状动脉成像技术

2.1 非侵入性成像

2.1.1 冠状动脉计算机断层血管造影术 (CCTA) CCTA 是诊断 ISR 最有用的非侵入性影像学检查。一项荟萃分析比较了 64 排 CCTA 与冠状动脉造影 (CAG) 对 ISR 的诊断准确性,结果显示两种诊断方法存在一致性,具有良好的敏感性 (80~90%) 和阴性似然比 (0.1%~0.2%)^[12],但是 CCTA 的主要缺点是无法明确支架数量^[13]。先进的成像技术双源计算机断层扫描 (DSCT) 和 320 排 CCTA,与 64 排 CCTA 相比,具有更好的分辨率,减少了伪影的产生,并且对心率的依赖性更小^[11]。这些较新的成像方式也有缺点,例如它们会受到光束的影响,从而导致人造管腔变窄,管腔内衰减降低并使支架显得更大。在 DSCT 中,较小的支架 (直径<3 mm) ISR 检测率较低^[14]。Amanuma 等^[15]发现 CCTA 与常规成像相比,用 320 排 CCTA 进行减影可显著提高 ISR 的诊断准确性。尽管前景广阔,但仍需要进一步研究验证 DSCT 的常规使用和成本效益,以及先进的 CCTA 筛查和筛查方法。

2.1.2 CT 引导的血流储备 CT 引导的血流储备 (CT-FFR) 是基于 CCTA 影像数据应用高级计算流体力学及深度学习等方法获得 FFR,可以在单次检查期间同时提供冠状动脉的解剖和生理学信息^[16]。近期研究发现它与血管内 FFR 具有可比性^[17-18]。

2.2 有创成像

2.2.1 冠状动脉造影 冠状动脉造影 (CAG) 是检测 ISR 的金标准。Mehran 分类系统将 ISR 分

为局灶性 ISR (≤ 10 mm)、支架内的弥漫性 ISR (> 10 mm)、弥漫增生性 ISR (> 10 mm, 延伸到支架边缘外)、完全闭塞性 ISR^[19]。Mehran 分类方案基于 BMS 重复血运重建的预后预测因素,无法深入了解支架狭窄的机制。

Waksman ISR 分类系统根据再狭窄特定机制对 ISR 进行分类: I 型机械型为支架扩张不足、支架断裂; II 型生物学型为新生内膜增生型、新生动脉粥样硬化伴有钙化型、新生动脉粥样硬化不伴有钙化型; III 型混合型为包括 I 型和 II 型; IV 型为慢性全闭塞; V 型为先前用 2 个以上支架治疗。依据这种分类系统正确地对 DES ISR 进行分类和个体化治疗,对于改善临床结局至关重要^[20]。

2.2.2 血管内超声 血管内超声通过导管将微型超声探头送入血管腔内,显示血管横截面图像,从而显示冠状动脉腔内影像。血管内超声可以检测到内膜增生,较早期 ISR 的内膜增生通常表现为较低回声的组织,有时甚至低于血流斑点的回声。晚期 ISR 的内膜增生通常回声较强^[21]。多个随机对照试验表明,与 CAG 相比,在血管内超声指导下的裸金属支架植入在降低 ISR 率方面有明显优势;同样,多个随机对照实验表明,与 CAG 相比,血管内超声指导明显减少了 DES 植入后的主要不良心血管事件的发生,这种获益主要来源于 ISR 所致血运重建率的下降^[3]。血管内超声是对支架扩张不足、支架贴壁情况以及潜在斑块形态评估的重要工具。然而,当前的美国心脏协会指南只推荐使用血管内超声了解 ISR 的机制,而不是常规筛查^[22]。

2.2.3 OCT OCT 是一种基于导管的可视化冠状动脉成像,通过测量回声时间延迟和从组织反射或反向散射的光的强度来生成 OCT 的横截面图像,并提高了新生内膜组织的可视性。OCT 是检测新生动脉粥样硬化的金标准,提供了脂质含量、巨噬细胞积累和其他斑块特征^[23]。

Gonzalo 等^[24]发现 OCT 可根据 ISR 组织外观分为以下 3 类。均质性 ISR,即高反射且信号相对均匀,无局部信号衰减;异质性 ISR,即低反射且信号不均匀,有局部信号的强衰减;分层 ISR,即向心性、双层或多层的光学信号,近腔侧通常为高反射信号,远腔侧通常为低反射信号^[25]。在临床实践中,仍存在无法使用此方法分类的 ISR 组织^[26-28],对于支架内新动脉粥样硬化没有适当的分类,将其定义为新生内膜组织中的动脉粥样硬化改变。这些变化构

成了晚期支架内血栓形成的危险因素^[29]。

Yamamoto 等^[30]研究发现,首先根据经典分类将新内膜组织分为均质、异质或分层,之后根据新内膜组织特征可进一步分为以下 6 种类型。I 型:均质高强度组织,特征是均匀的信号富集带,没有信号衰减,后面的支架小梁可见。II 型:信号衰减的异质组织,特征是信号衰减逐渐减弱,并具有无效描绘的边界,且低强度信号带邻近于高强度信号带衰减的腔表面,后面的支架小梁可见。III 型:斑点异质组织,特征是低反向散射和斑驳的图案,后面的支架支柱可见。IV 型:轮廓不清的低强度异质组织,特征是信号强度较差的区域,周围的纤维组织内具有轮廓不清晰的边界,后面的支架小梁不可见。V 型:轮廓清晰的低强度区域的异质组织,特征是信号强度较差的区域,在周围的纤维组织内具有轮廓清晰的边界,后面的支架可见。VI 型:表面不规则的明亮突出组织,特征是高反向散射的突出块,其不规则表面被邻近管腔信号丰富的带覆盖,其后的支架小梁不可见。

3 血管内超声和OCT指导下的个体化治疗

根据 ISR 的具体发生机制,Shlofmitz 等^[20]在血管内超声和 OCT 指导下对 ISR 进行分型并总结出个体化治疗算法。

I 型机械型:(1)未充分扩张的可采用高压球囊或伴有准分子激光冠状动脉斑块切除术、旋磨术、血管内碎石技术。(2)支架断裂可采用球囊血管扩张成形术及药物洗脱支架植入术。

II 型生物学型:(1)新生内膜增生型可采用球囊血管成形术,后采用药物洗脱支架或血管近距离放射疗法。(2)新生动脉粥样硬化伴有钙化型可采用球囊血管成形术或伴有准分子激光冠状动脉斑块切除术、血管内碎石、旋磨术,后采用药物洗脱支架、药物涂层球囊或血管近距离放射疗法。(3)新生动脉粥样硬化不伴钙化型可采用药物洗脱支架、药物涂层球囊、血管近距离放射疗法。

III 混合型:包括 I 型和 II 型,需要根据病变血管个体化治疗。

IV 型:即冠状动脉慢性完全闭塞病变,采用药物涂层球囊、药物洗脱支架、血管近距离放射疗法,如果经皮冠脉介入治疗不成功,采用外科冠状动脉旁路移植术或最佳药物治疗。

V 型:即有 2 层 DES ISR,采取冠脉动脉旁路移植术或 PCI。介入治疗采用高压球囊扩张,还

可采用血管近距离放射疗法或药物涂层球囊。

参 考 文 献

- [1] 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, 2014, 100(2):153-159.
- [2] Nicolais C, Lakhter V, Virk HUH, et al. Therapeutic options for in-stent restenosis[J]. Curr Cardiol Rep, 2018, 20(2):7.
- [3] Räber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions[J]. EuroIntervention, 2018, 14(6):656-677.
- [4] Rber L, Mintz GS, Koskinas KC, et al. 冠状动脉内影像学临床应用专家共识(第一部分):对冠状动脉介入治疗的指导与优化[J]. 中华心血管病杂志, 2019, 47(1):5-25.
- [5] Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review[J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(2):173-184.
- [6] Köster R, Vieluf D, Kiehn M, et al. Nickel and molybdenum contact allergies in patients with coronary in-stent restenosis[J]. Lancet, 2000, 356(9245):1895-1897.
- [7] Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents[J]. Circ J, 2009, 73(4):615-621.
- [8] Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment[J]. Eur Heart J, 2015, 36(32):2147-2159.
- [9] Niccoli G, Montone RA, Ferrante G, et al. The evolving role of inflammatory biomarkers in risk assessment after stent implantation[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(22):1783-1793.
- [10] Aoki J, Tanabe K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2021, 36(1):23-29.
- [11] Zhou S, Mu G, Wei S, et al. Associations between polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase, matrix metalloproteinase 3, angiotensinogen, and angiotensin II type 1 receptor and risk of restenosis after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis[J]. Clin Ther, 2020, 42(3):458-474.
- [12] Carrabba N, Schuijff JD, de Graaf FR, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography for the detection of in-stent restenosis: a meta-analysis[J]. J Nucl Cardiol, 2010, 17(3):470-478.
- [13] Hamon M, Champ-Rigot L, Morello R, et al. Diagnostic accuracy of in-stent coronary restenosis detection with multislice spiral computed tomography: a meta-analysis[J]. Eur Radiol, 2008, 18(2):217-225.
- [14] Liu HF, Wang M, Xu YS, et al. Diagnostic accuracy of dual-source and 320-row computed tomography angiography in detecting coronary in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis[J]. Acta Radiol, 2019, 60(2):149-159.
- [15] Amanuma M, Kondo T, Sano T, et al. Assessment of coronary in-stent restenosis: value of subtraction coronary computed

- tomography angiography[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2016, 32(4):661-670.
- [16] 中华医学会放射学分会质量控制与安全管理专业委员会, 江苏省医学会放射学分会智能影像与质量安全学组. 冠状动脉CT血流储备分数应用中国专家建议[J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(10):925-933.
- [17] Tang CX, Wang YN, Zhou F, et al. Diagnostic performance of fractional flow reserve derived from coronary CT angiography for detection of lesion-specific ischemia: a multi-center study and meta-analysis[J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116:90-97.
- [18] Ko BS, Linde JJ, Ihsdayhid AR, et al. Non-invasive CT-derived fractional flow reserve and static rest and stress CT myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis[J]. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2019, 35(11):2103-2112.
- [19] 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.
- [20] Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents: a new classification system based on disease mechanism to guide treatment and state-of-the-art review[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, 12(8):e007023.
- [21] 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识专家组. 血管内超声在冠状动脉疾病中应用的中国专家共识(2018) [J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(5):344-351.
- [22] Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(24):e44-e122.
- [23] Fujii K, Kawakami R, Hirota S. Histopathological validation of optical coherence tomography findings of the coronary arteries[J]. *J Cardiol*, 2018, 72(3):179-185.
- [24] Gonzalo N, Serruys PW, Okamura T, et al. Optical coherence tomography patterns of stent restenosis[J]. *Am Heart J*, 2009, 158(2):284-293.
- [25] Jinnouchi H, Kuramitsu S, Shinozaki T, et al. Difference of tissue characteristics between early and late restenosis after second-generation drug-eluting stents implantation: an optical coherence tomography study[J]. *Circ J*, 2017, 81(4):450-457.
- [26] Miura K, Tada T, Habara S, et al. Optical coherence tomography predictors for recurrent restenosis after paclitaxel-coated balloon angioplasty for drug-eluting stent restenosis[J]. *Circ J*, 2018, 82(11):2820-2828.
- [27] Murata N, Takayama T, Hiro T, et al. Balloon pin-hole rupture during percutaneous coronary intervention for recurrent, calcified in-stent restenosis: a case report[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, 91(7):1287-1290.
- [28] Suna G, Wojakowski W, Lynch M, et al. Extracellular matrix proteomics reveals interplay of aggrecan and aggrecanases in vascular remodeling of stented coronary arteries[J]. *Circulation*, 2018, 137(2):166-183.
- [29] Finn AV, Otsuka F. Neointimal hyperplasia: a culprit in very late stent thrombosis[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(1):6-9.
- [30] Yamamoto W, Fujii K, Otsuji S, et al. Optical coherence tomography characteristics of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: a novel classification and its clinical significance[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(1):38-45.

(收稿:2021-05-20 修回:2022-03-05)

(本文编辑:程雪艳)