

## 下肢动脉粥样硬化闭塞支架术后再狭窄研究进展

张承圣, 谢锐, 文飞

(重庆市巴南区人民医院血管外科, 重庆市 401320)

[关键词] 支架内再狭窄; 动脉粥样硬化闭塞; 血管平滑肌细胞; 新生动脉粥样硬化

[摘要] 下肢动脉硬化闭塞症(ASO)是由动脉粥样硬化引起动脉狭窄、闭塞性疾病。血管内支架成形术作为一种微创、安全及有效的方法,近年来已广泛应用于股腘动脉 ASO 治疗,但术后支架内再狭窄(ISR)发生率高,严重影响患者临床预后。支架内再狭窄问题依然是支架应用所面临的主要问题。文章对支架置入后再狭窄的发生机制、危险因素及最新的治疗进展做一综述,对支架内再狭窄防治具有一定的意义。

[中图分类号] R654.4

[文献标识码] A

### Research progress of restenosis after stenting in patients with lower extremity atherosclerosis

ZHANG Cheng-Sheng, XIE Rui, WEN Fei

(Department of Vascular Surgery, People's Hospital of Chongqing Banan District, Chongqing 401320, China)

[KEY WORDS] In-stent restenosis; Arteriosclerosis obliterans; Vascular smooth muscle cell; Neoatherosclerosis

[ABSTRACT] Arteriosclerosis obliterans of lower extremity (ASO) is caused by atherosclerosis and characterized by arterial stenosis and occlusion. Endovascular stenting as a minimally invasive, safe and effective method, has been widely used in the femoral artery and popliteal artery ASO treatment. However, the incidence of restenosis (ISR) in the stent is high, which seriously affects the clinical prognosis of the patients. Stent restenosis remains a major problem in stent use.

In this paper, the mechanism, risk factors and the latest treatment progress of restenosis after stent implantation are reviewed, which is of significance to the prevention and treatment of ISR.

血管内支架成形术可明显改善下肢动脉动脉硬化闭塞(atherosclerosis obliterans, ASO)患者肢体的缺血症状,缓解因下肢缺血引发的间歇性跛行和静息痛等不适。但研究报告股浅动脉支架置入后1年支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)发生率达20%~30%,腘动脉支架置入后再狭窄高达40%~50%<sup>[1-2]</sup>。近年来以雷柏霉素、紫杉醇等药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)及药物球囊等新材料预防支架内再狭窄研究取得了重要进展,但相关临床研究报道 DES 具有延迟血管内膜再内皮化作用,其远期支架内再狭窄发生率高,术后仍有8%~17%患者发生血管闭塞<sup>[3]</sup>。支架置入术后支架内血栓形成(stent thrombosis, ST)和支架内再狭窄闭塞严重影响了患者预后及生活质量,已成为支架应用所面临的巨大挑战。支架内再狭窄是支架置入后动

脉内膜受损修复过程中稳态失衡的结果,其实是受损动脉愈合反应,是生物活性物质和炎症因子介导的复杂生物学过程<sup>[4]</sup>。本文拟对支架内再狭窄发病机制、影响因素及治疗进展进行综述,在支架内再狭窄早期预防及治疗中具有深远意义。

### 1 支架内再狭窄的病理基础

#### 1.1 血管平滑肌细胞过度增殖

血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle, VSMC)具有维持血管完整性和稳态功能,正常状态下 VSMC 呈收缩表型,增殖能力低下,在血管损伤、血流动力学改变及动脉粥样硬化时, VSMC 向增殖型分化,其增殖和迁移能力增强。目前研究认为支架术后 VSMC 表型转变、异常增殖及细胞外间质组

[收稿日期] 2017-09-19

[修回日期] 2017-12-05

[作者简介] 张承圣,主治医师,研究方向为甲状腺和乳腺血管外科,E-mail 为 rockzcs@163.com。通讯作者文飞,硕士研究生,副主任医师,研究方向为甲状腺和乳腺血管外科,E-mail 为 351800519@qq.com。

成改变所导致的血管重构是支架内再狭窄主要的病理基础。支架置入对血管造成损伤(如机械牵拉,内外力层断裂,血管夹层),在支架置入术后数小时内细胞因子及中性粒细胞可聚集产生炎症反应;在随后1周巨噬细胞发生活化;在支架置入术后7~14天,在各种因子刺激下,热休克蛋白的增殖与表达,抗凋亡 Bcl-2,胶原特异性分子伴侣蛋白、肌球蛋白重链蛋白等表达增加<sup>[5]</sup>,促进 VSMC 表型由收缩性转换为分泌型, VSMC 增殖迁移,新生内膜开始形成,进而血管组织开始损伤修复<sup>[6]</sup>,在后续的伤害修复过程中, VSMC 异常增殖和迁移是支架内再狭窄形成的主要原因。Jensen 等<sup>[7]</sup> 临床研究显示 DES 通过释放抗增生药物明显降低了支架置入术后支架内再狭窄发生率。

支架置入术后 VSMC 增殖和迁移与多种信号通路有关,不同刺激信号通路通过信号转导调控 VSMC 增殖,且彼此互相作用,共同调节支架内再狭窄的发生与发展。目前研究发现丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、环腺苷酸(cAMP)/蛋白激酶 A(PKA)信号通路、Notch 信号通路、磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝苏氨酸蛋白激酶信号通路、Wnt 信号通路及钙调神经磷酸酶(CN)/活化 T 细胞核因子(NFATc)通路等信号在调控 VSMC 表型转换及增殖中具有重要调节作用<sup>[8-12]</sup>。除上述经典信号通路外,在支架术后再狭窄的形成机制中还有很多其他与 VSMC 增殖、迁移相关的细胞信号通路及蛋白因子。近年来基础研究发现钙调神经蛋白调节因子 1、心脏型脂肪酸结合蛋白(HFABP)与支架置入术后支架内再狭窄有关。Kang 等<sup>[13]</sup> 研究发现 HFABP 在猪支架内再狭窄组织中显著高于对照组,其可能通过与炎症通路调控有关。过氧化体增殖物激活型受体  $\delta$ (PPAR $\delta$ ) 配体具有抑制支架置入术后炎症反应、VSMC 增殖及血小板聚集等反应。Lee 等<sup>[9]</sup> 临床研究发现高迁移率族蛋白 1(HMGB1) 水平增高与股浅动脉支架术后 VSMC 增殖和内膜增生有关。无论是球囊置入或支架置入,再狭窄好发于支架置入术后前 6 个月,研究显示球囊术后 6 个月后再狭窄发生率为 32.8%,在第 9 个月再狭窄很少发生;在支架置入术后 3、6、12 个月随访中支架内再狭窄发生率分别为 22%、31.9%、33.2%<sup>[14]</sup>。因此在支架置入术后 3~6 个月有效干预 VSMC 增殖可能延缓支架内再狭窄发生。

## 1.2 新生动脉粥样硬化

支架新生动脉粥样硬化(in-stent neoatherosclerosis, ISNA)是指支架附近新生内膜内有脂质的

泡沫细胞聚集,伴或不伴坏死核形成。近年来研究显示支架内新生动脉粥样硬化可能是支架置入术后晚期支架内再狭窄及晚期血栓形成的重要原因,尤其是 DES 术后。Matsumoto 等<sup>[15]</sup> 对颈内支架内再狭窄的病变血管支架剥除后发现支架内充满了动脉粥样硬化性斑块和内膜组织,认为新生动脉粥样硬化(neoatherosclerosis, NA)导致了支架的狭窄。研究认为 DES 及金属裸支架(bare metal stent, BMS)术后都可能引起 ISNA,进而导致支架内再狭窄或支架内血栓的发生,这是晚期支架失败的最终共同通路<sup>[16]</sup>。Nakazawa 等<sup>[17]</sup> 通过对 BMS 及 DES 术后支架内再狭窄比较发现,与 BMS(2160 d, 1800~2880 d)相比,DES(420 d, 361~683 d)术后 ISNA 发生的时间要早于 BMS,且不同种类 DES 术后 ISNA 发生的时间及支架内再狭窄程度也存在差异。BMS 与 DES 置入晚期 ISNA 发生率未见明显差异,研究显示 DES 在支架置入术后 4 个月开始出现新生动脉粥样硬化,BMS 支架置入术后 2 年才开始出现新生动脉粥样硬化;在支架置入 5 年后,支架内再狭窄病变组织中均含有胆固醇、坏死性泡沫细胞和炎症等成分<sup>[18]</sup>。此外,研究发现 BMS 支架置入术后 ISNA 主要发生于支架近端组织,在支架中段及远端发生率较低,但 DES 术后 ISNA 发生与支架部位未见明显相关性<sup>[19]</sup>。ISNA 除了与支架种类及置入时间有关外,吸烟史、慢性肾病、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂缺乏、高血压及支架置入前低密度脂蛋白胆固醇水平等均是 ISNA 独立危险因素。

ISNA 的发生机制可能与支架置入术后持续的慢性炎症反应及延迟愈合有关。支架置入术后难免对血管内皮细胞造成损伤。DES 通过药物释放抑制 VSMC 增殖同时,也延迟了血管再内皮化,进而导致血管损伤延迟愈合。一方面,内皮覆盖不全、内皮细胞缺陷,导致血液中白细胞、血小板等黏附及渗透作用增强,在血管活性物质及细胞因子作用下,单核细胞和巨噬细胞的活化加剧了脂质浸润,促进 ISNA 形成。另一方面随着时间的延长,药物释放完全后,DES 对 VSMC 抑制作用减弱、持续的炎症反应刺激 VSMC 增殖及晚期追赶现象的存在,促使 VSMC 表型转换,细胞外基质分泌增强,进而血管发生重塑,导致 ISNA 形成<sup>[20]</sup>。ISNA 在 DES 和 BMS 置入术后发生支架内血栓形成以及支架内再狭窄发挥着重要角色,早期干预及预防 ISNA 对支架内再狭窄具有重要的临床价值。

### 1.3 炎症反应

动脉粥样硬化是一种炎症性疾病,炎症反应参与其发生、发展的全程,近年来研究认为炎症反应在支架内再狭窄中也发挥重要的作用,甚至是导致股、腘动脉硬化闭塞支架术后支架内再狭窄的重要致病因素。支架置入术后,血管受到内皮损伤,强烈而持久的炎症状态从根本上改变了血管对损伤的反应。Welt 等<sup>[21]</sup>较完整地阐述了再狭窄过程中分子和细胞机制。即动脉硬化的血管在支架置入过程中对血管的机械性损伤马上引发斑块破裂、内皮细胞剥脱、血小板和纤维蛋白原沉积等反应,通过释放 IL-8、SDF-1、VEGF 等多种生物活性物质刺激及释放生长因子,活化刺激炎症细胞(中性粒细胞、单核细胞和巨噬细胞)进入血管壁,同时也刺激促进内皮、平滑肌细胞增殖和迁移以及胶原增生,进而通过血管重塑导致支架内再狭窄的形成<sup>[22]</sup>。

既往相关研究显示炎症反应所激活的多种炎症介质和细胞因子如补体 C5a 和 C3a、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 3 (IL-3)、IL-10、C 反应蛋白等已被确定是支架内再狭窄的危险因素。近年来发现越来越多的炎症标志物可能与再狭窄有关,如循环中的基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、MMP-9、纤维蛋白酶原活化抑制剂、细胞凋亡因子等也被认为与支架内再狭窄有关,对有支架内再狭窄病史的患者和经历过相同支架置入但未发展为再狭窄患者的研究分析发现前者血浆中 MMP-9 水平明显高于后者<sup>[23]</sup>,血浆中活化的 MMP-9 水平是 BMS 支架置入后支架内再狭窄的一个独立预测指标。血清尿酸水平也是重要的促炎症反应因子和促平滑肌细胞增殖因子,在人体内,血清尿酸与 IL-6、TNF- $\alpha$  呈正相关,与 IL-1B 呈负相关,同时可以刺激人体血管细胞分泌 C 反应蛋白,因此血清尿酸水平在一定程度上可以反映炎症状态。Turak 等<sup>[24]</sup>研究发现血清尿酸水平是冠心病患者在金属支架置入后发生支架内再狭窄的一个独立预测指标,尿酸水平越高,其发生支架内再狭窄的风险就越大。此外研究发现支架置入后 IL-33 水平越高,支架内再狭窄发生的风险就越高,IL-33 是预测支架内再狭窄的标志物。内皮细胞、平滑肌细胞等基质细胞产生的 IL-33 可以通过激活不同免疫细胞参与再狭窄进程<sup>[25]</sup>。

## 2 支架内再狭窄影响因素

### 2.1 病变性质及操作相关因素

下肢动脉粥样硬化闭塞病变严重程度与支架

内再狭窄呈正相关性。闭塞性病变支架内再狭窄发生率可能高于狭窄性病变。Conrad 等<sup>[26]</sup>对下肢动脉硬化闭塞患者支架置入术后随访比较发现,跨大西洋社会共识(Trans Atlantic Inter-Society Consensus, TASC) C 级、TASC D 级病变患者支架置入术后远期疗效不佳,支架内再狭窄发生风险较高。病变血管部位与支架内再狭窄形成风险有关,Yu 等<sup>[27]</sup>通过多因素分析显示胫动脉硬化闭塞支架置入术后支架内再狭窄发生率高于股动脉、腘动脉,其可能与病变血管直径有关。支架内再狭窄可能与病变血管长度有关,Zhao 等<sup>[28]</sup>发现多支血管病变支架内再狭窄发生率高于单支血管病变;病变长度越长,管腔直径越细,支架内再狭窄发生率也越高。

### 2.2 患者因素

支架内再狭窄的发生与患者的年龄、性别、吸烟、基础疾病(冠心病、糖尿病、高脂血症及肾脏病)和抗血小板药物抵抗及患者服药依从性等因素有关。近年来研究发现吸烟是支架内再狭窄发生的独立危险因素。吸烟可引起动脉内皮细胞受损、细胞聚集、黏性增加,通过启动内皮细胞的自我修复功能进而导致支架内再狭窄;此外通过细胞聚集、黏性增加进一步导致阻塞血管狭窄。糖尿病在支架内再狭窄发生发展中发挥着关键作用,糖尿病可导致血液黏稠,降低抗凝血酶 II、凝血因子 VIII、纤维蛋白酶原生物活性,增强血小板聚集,进而促进支架内再狭窄发生<sup>[29]</sup>。Zhao 等<sup>[28]</sup>对糖尿病支架内再狭窄病变血管分析研究显示:支架内再狭窄病变血管 VSMC 未见明显增殖,但血管严重纤维化,导致血管收缩。也有一些研究证实糖尿病患者的病变开通困难,且术后通畅率降低,下肢动脉硬化闭塞症合并糖尿病患者的截肢率明显升高,可能与支架内再狭窄发生于糖尿病患者胰岛素抵抗有关。Kozal 等<sup>[27]</sup>通过支架置入术后影响血管远期通畅率相关因素分析显示,患者高龄、血脂异常、凝血功能异常与支架置入术后管腔狭窄有关。下肢动脉硬化闭塞支架置入术后患者常规予以口服抗血小板治疗,服药依从性较好的患者支架内再狭窄发生率明显低于依从性较差的患者。Soga 等<sup>[30]</sup>通过研究发现股浅动脉支架术后口服西洛他唑药物患者支架内再狭窄发生率显著低于非西洛他唑患者。此外患者胎球蛋白 A 水平可能在再狭窄机制中发挥作用,胎球蛋白 A 水平是预测支架内再狭窄的危险因素。在动脉硬化患者血管平滑肌囊泡里储存了很高水平的血清胎球蛋白 A,可能与增加胰岛素抵

抗和 TGF- $\beta$  的抑制以及促进血管内膜增生有关<sup>[19]</sup>。此外相关研究报道支架置入术后,患者血浆内皮素、一氧化氮、白细胞介素、C 反应蛋白、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素、P 选择素等水平与支架内再狭窄有关。在探寻支架内再狭窄遗传易感性及治疗性血管新生方面,许多研究试图寻找出某些基因与支架内再狭窄的相关性。近年来研究显示,支架置入术后,管腔狭窄与血管组织基因或遗传改变有关。研究发现支架内再狭窄发生与胰岛素抵抗有关。Zhang 等<sup>[31]</sup>通过对临床下肢动脉粥样硬化闭塞患者介入术后研究发现,miroRNA-21 在支架内再狭窄患者组织中表达显著增高,推测支架内再狭窄可能与患者基因差异性有关。相关实验研究显示 microRNA-145、microRNA-22 及 microRNA-143 等基因在支架内再狭窄发生过程中具有重要作用,其机制还有待于进一步探讨。

### 2.3 支架因素

不同的支架属性也会影响支架内再狭窄的发生。相关研究显示单纯的球囊成形术后再狭窄发生率约 32%~55%,BMS 术后再狭窄发生率为 17%~41%,药物球囊及 DES 术后再狭窄发生率小于 10%<sup>[32]</sup>。与 BMS 相比,DES 外表面携带有以肝素为代表的抗血栓药物和以紫杉醇为代表的抗组织增生的药物,其通过洗脱方式可以有效控制药物缓慢释放到血管组织而发挥生物学效应进而抑制血管新生内膜增生,抑制支架内再狭窄发生。但 DES 在抑制 VSMC 增殖防止再狭窄的同时,延缓了血管内皮修复,增加了晚期支架内再狭窄及晚期支架内血栓形成的风险。此外不同代的 DES 其支架内再狭窄发生率也存在差异<sup>[33]</sup>。支架断裂也是导致支架内再狭窄发生的一个高危因素,支架断裂可以引起急性血栓、血管破裂、假性动脉瘤等严重并发症,一些研究显示其与支架内再狭窄发生明显相关。Scheinert 等<sup>[34]</sup>在股浅动脉支架内再狭窄随访研究中发现,30%支架断裂可导致支架内再狭窄,30%支架断裂可导致严重闭塞,且 1 年内通畅率明显小于支架未断裂组。股浅动脉因连接髌、膝关节,适应人体不同活动体位,故普通球囊血管成形术和球囊扩张支架置入术后有较高的再狭窄率。镍钛合金自膨式支架因具有较好的适应性,其可减少支架断裂造成的再狭窄。支架长度也是支架内再狭窄的一个重要因素。支架越长,支架置入术后支架内再狭窄及支架内血栓形成风险越高。对冠状动脉支架术后临床随访研究发现,支架置入长度大于 32 mm 患者支架内再狭窄发生风险显著高于支架长度

小于 32 mm 者<sup>[35]</sup>。在对股浅动脉支架置入术后临床随访研究显示,支架置入长度大于 8 cm,支架内再狭窄发生风险显著增高。此外研究显示支架置入术后支架直径、支架的数量、支架重叠、支架膨胀不全及支架直径与血管管腔直径比值等可能是支架置入术后支架内再狭窄发生的危险因素。

## 3 支架内再狭窄治疗

近年来,对支架内再狭窄机制的研究取得了很大的进展,但支架内再狭窄的治疗仍然是支架置入术后面临的难题。支架内再狭窄高发于支架置入术后 3~6 个月内,在支架置入术后 3~6 个月内加强抗血小板及抗凝药物治疗能降低支架内再狭窄发生率。对于支架内再狭窄目前的治疗手段有:单纯球囊扩张术、再次支架置入(DES,覆膜支架)、斑块切除术、准分子激光消融治疗及放射治疗。

单纯球囊扩张术广泛应用于支架内再狭窄的治疗,但研究发现远期效果不佳,下肢动脉球囊扩张术后 1 年再狭窄率达 70%。近年来,DES 因释放药物抑制 VSMC 增殖及避免直接 VSMC 及血管内皮细胞损伤,已成为治疗支架内再狭窄的一种有效方法,但 Alfonso 等<sup>[36]</sup>研究发现,与 BMS 及传统球囊相比,药物球囊具有较大优势,但药物球囊与再次 DES 置入术后临床疗效却未见明显差异。比较 DES 与药物球囊治疗 BMS-ISR 疗效发现,治疗后 1 年内两组结果都非常好。但是,相比之下 DES 晚期的最小流径、直径狭窄的百分比以及造影结果要好一些。生物可吸收支架近年来也成为研究热点,它具有血管支架短期给药能力同时能够避免长期使用金属支架造成的晚期血栓形成和再狭窄,Dörr 等<sup>[37]</sup>报道了 3 例冠心病成功采用生物可吸收支架治疗再狭窄案例,但目前因下肢血管应用较少,其应用有待于进一步研究。动脉粥样硬化斑块旋切术可改善支架内再狭窄急性期症状,应用 Silver Hawk 斑块旋切系统治疗支架内再狭窄术后 3 个月通畅率达 86%,可有效延缓或减少支架内再狭窄再次行血运重建术,但其价格昂贵,并没有被广泛的应用<sup>[38]</sup>。血管内近距离放射疗法近年来被应用到血管疾病治疗,研究显示血管内近距离放射疗法在治疗动脉粥样硬化性肾动脉支架内再狭窄的治疗是有效的,能够在很长时间内防止支架内再狭窄复发,有学者研究认为近距离放射疗法对股髂动脉支架置入术后再狭窄闭塞的高危患者具有一定的疗效,但术后

远期疗效仍不理想<sup>[39-40]</sup>。准分子激光消融术近年来被应用于支架内再狭窄治疗,但 Shammam 等<sup>[41]</sup>研究显示,远期股动脉血管病变发生率较高,在支架置入术后 6 个月,血管病变发生率达 27%,在支架置入术后 1 年,发生率达 42.6%,其临床应用仍存在争议。

此外,支架置入术后生长因子和炎症因子[如成纤维细胞生长因子 2(FGF-2)、血小板源生长因子(PDGF)、转化生长因子  $\beta$ (TGF- $\beta$ )、胰岛素样生长因子 1(IGF-1)、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、血栓素 A<sub>2</sub>、IL-1、IL-6、IL-8 和 IL-18]及基因(如 microRNA-21 和 microRNA-145)等与支架内再狭窄密切相关,有效的干预及基因治疗可能对支架内再狭窄治疗具有一定的调节作用<sup>[39-40]</sup>。

#### 4 小结与展望

综上所述,支架置入后炎症反应、血管内皮细胞损伤、血栓形成以及新生动脉粥样硬化等因素直接或间接导致了支架内再狭窄的发生。对于支架内再狭窄的细胞和分子机制仍不是很清楚。支架内再狭窄是一种或多种因素共同作用的慢性复杂性病变,其发生的机制、高危因素及早期检测手段等研究对预防和治疗支架内再狭窄有重大意义。目前,冠状动脉支架置入术后再狭窄相关问题研究较多,下肢动脉及外周动脉支架置入术后再狭窄研究较少,研究不全面。下肢动脉硬化闭塞支架内再狭窄模型制作困难,对支架内再狭窄的病理研究主要集中在动物模型、尸体解剖及细胞实验基础上,支架内再狭窄是一个慢性进展过程,影响因素复杂,个体差异较大,其具体机制还有待长期的临床论证。支架内再狭窄仍然是支架置入术后面临的难题,对于支架内再狭窄危险因素,可早期予以干预及预防,如控制血压、血脂、血糖及戒烟等。支架置入术后予以规律抗血小板治疗及定期门诊随访,通过症状、体征的变化及相关影像学检查评估患者有无支架内再狭窄发生。目前虽然对于下肢动脉硬化闭塞支架内再狭窄治疗有多种方法,如球囊扩张、准分子激光治疗、近距离放射治疗、覆膜支架、药物涂层球囊、药物洗脱支架、斑块旋切术等,但不同的治疗方式在疗效及临床应用方面仍存在很多争议,在治疗过程中需结合患者情况个体化选择。随着血管内治疗技术的进步、新一代支架(如可降解的药物洗脱支架,携带基因治疗药物支架)研发、支架内再狭窄机制的深入研究、各类防治方法和检

测手段亦不断发展以及基因技术的应用,支架内再狭窄的问题将会有新的突破。

#### [参考文献]

- [1] Kinstner C M, Lammer J, Willfortehringer A, et al. Paclitaxel-eluting balloon versus standard balloon angioplasty in in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal artery: 1-year results of the pacuba trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(13): 1386-392.
- [2] Maurel B, Chai F, Maton M, et al. In stent restenosis and thrombosis assessment after EP224283 injection in a rat model[J]. Atherosclerosis, 2013, 229(2): 462-468.
- [3] Alfonso F, Byrne R A, Rivero F, et al. Current treatment of in-stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(24): 2659-673.
- [4] Tang L, Pei H, Yang Y, et al. The inhibition of calpains ameliorates vascular restenosis through MMP2/TGF- $\beta$ 1 pathway[J]. Scientific Reports, 2016, 6: 29975.
- [5] Farb A, Weber D K, Kolodgie F D, et al. Morphological predictors of restenosis after coronary stenting in humans[J]. Circulation, 2002, 105(25): 2974.
- [6] Schiele T M. Current understanding of coronary in-stent restenosis. Pathophysiology, clinical presentation, diagnostic work-up, and management[J]. Z Kardiol, 2005, 94(11): 772-790.
- [7] Jensen L O, Vikman S, Antonsen L, et al. Intravascular ultrasound assessment of minimum lumen area and intimal hyperplasia in in-stent restenosis after drug-eluting or bare-metal stent implantation. The Nordic Intravascular Ultrasound Study (NIVUS)[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2017, 18(8): 577-582.
- [8] Suwanabol P A, Seedial S M, Shi X, et al. TGF- $\beta$  increases vascular smooth muscle cell proliferation through the Smad3 and ERK MAPK pathways[J]. J Vasc Surg, 2012, 56(2): 446-454.
- [9] Lee M Y, Garvey S M, Ripley M L, et al. Genome-wide microarray analyses identifies the Protein C Receptor (PROCR/EPCR) as a novel Cn/NFAT-dependent gene in vascular smooth muscle cell phenotypic modulation[J]. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 2011, 31(11): 2665.
- [10] Hua J, Xu Y, He Y, et al. Wnt4/ $\beta$ -catenin signaling pathway modulates balloon-injured carotid artery restenosis via dishevelled-1[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(12): 8421-431.
- [11] Zhou X, Xiao Y, Mao Z, et al. Soluble Jagged-1 inhibits restenosis of vein graft by attenuating Notch signaling[J]. Microvasc Res, 2015, 100: 9-16.
- [12] 谢锐,冯洋洋,温跃桃,等. RCAN1 及 CnA 在下肢闭塞性动脉硬化支架术后再狭窄组织中的表达及意义[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2017, 37(3): 298-304.
- [13] Kang C, Qiu J C, Ling J W, et al. Increment of HFABP level in coronary artery in-stent restenosis segments in diabetic and nondiabetic minipigs: HFABP overexpression promotes multiple pathway-related inflammation, growth and migration in human vascular smooth muscle cells[J]. J Vasc Res, 2016, 53(1-2): 27.
- [14] Yonetsu T, Kato K, Kim S J, et al. Predictors for neoatherosclerosis: a retrospective observational study from the optical coherence

- tomography registry[J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2012, 5(5): 660-666.
- [15] Matsumoto H, Yako R, Masuo O, et al. A case of in-stent neoath-  
erosclerosis 10 years after carotid artery stent implantation: obser-  
vation with optical coherence tomography and plaque histological  
findings[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2014, 54(2): 139-144.
- [16] Park S J, Kang S J, Virmani R, et al. In-stent neoathrosclerosis;  
a final common pathway of late stent failure [J]. *J Am Coll  
Cardiol*, 2012, 59(23): 2 051-057.
- [17] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, et al. The pathology of neoath-  
erosclerosis in human coronary implants bare-metal and drug-  
eluting stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(11): 1 314-322.
- [18] Gómez-Mariscal E, García-Tejada J, García-Martín EP, et al.  
Management of a severely calcified neoathrosclerosis plaque ana-  
lyzed by intravascular ultrasound [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2017,  
58(4): 294-296.
- [19] Laird JR, Katzen BT, Scheinert D, et al. Nitinol stent implantation  
versus balloon angioplasty for lesions in the superficial femoral  
artery and proximal popliteal artery: twelve-month results from the  
Resilient randomized trial[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2010, 3:  
267-276.
- [20] Komiyama H, Takano M, Hata N, et al. Neoathrosclerosis; coro-  
nary stents seal atherosclerotic lesions but result in making a new  
problem of atherosclerosis[J]. *World J Cardiol*, 2015, 7(11):  
776-783.
- [21] Welt F G, Rogers C. Inflammation and restenosis in the stent era  
[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22(11): 1 769-776.
- [22] Wilcox J N, Okamoto E-I, Nakahara K-I, et al. Perivascular re-  
sponses after angioplasty which may contribute to postangioplasty  
restenosis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 947(1): 68-92.
- [23] Gonçalves F M, Jacob-Ferreira A L, Gomes V A, et al. Increased  
circulating levels of matrix metalloproteinase (MMP)-8, MMP-9,  
and pro-inflammatory markers in patients with metabolic syndrome  
[J]. *Clinica Chimica Acta*, 2009, 403(1): 173-177.
- [24] Turak O, Canpolat U, Özcan F, et al. Usefulness of preprocedural  
serum uric acid level to predict restenosis of bare metal stents[J].  
*Am J Cardiol*, 2014, 113(2): 197-202.
- [25] Demyanets S, Tentzeris I, Jarai R, et al. An increase of interleu-  
kin-33 serum levels after coronary stent implantation is associated  
with coronary in-stent restenosis [J]. *Cytokine*, 2014, 67(2):  
65-70.
- [26] Conrad M F, Cambria R P, Stone D H, et al. Intermediate results  
of percutaneous endovascular therapy of femoropopliteal occlusive  
disease: a contemporary series[J]. *J Vasc Surg*, 2006, 44(4):  
762-769.
- [27] Yu J S, Keun-Myoung P, Sun J Y, et al. Midterm outcome of femo-  
ral artery stenting and factors affecting patency[J]. *Vasc Specialist  
Int*, 2015, 31(4): 115-119.
- [28] Zhao L P, Xu W T, Wang L, et al. Influence of insulin resistance  
on in-stent restenosis in patients undergoing coronary drug-eluting  
stent implantation after long-term angiographic follow-up [J].  
*Coron Artery Dis*, 2015, 26(1): 5-10.
- [29] Koza K, Grzelazka P, Trofimiuk A, et al. Clinical risk factors for  
loss of stent primary patency in patients with chronic legs ischemia  
[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2017, 26(2): 311.
- [30] Soga Y, Iida O, Hirano K, et al. Restenosis after stent  
implantation for superficial femoral artery disease in patients  
treated with cilostazol [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79  
(4): 541-548.
- [31] Zhang B, Yao Y, Sun Q F, et al. Circulating microRNA-21 as a  
predictor for vascular restenosis after interventional therapy in pa-  
tients with lower extremity arterial occlusive disease [J]. *Biosci  
Rep*, 2017, 37(2). doi: 10.1042/BSR20160502.
- [32] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and  
managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from patho-  
genesis to treatment[J]. *J Thoracic Dis*, 2016, 8(10): E1150.
- [33] Byrne R A, Kastrati A. Drug-eluting stent trials; too much non-in-  
feriority, too little progress? [J]. *Lancet*, 2014, 383  
(9915): 386.
- [34] Scheinert D, Scheinert S, Sax J, et al. Prevalence and clinical im-  
pact of stent fractures after femoropopliteal stenting[J]. *J Am Coll  
Cardiol*, 2005, 45(2): 312-315.
- [35] Buccheri D, Piraino D, Andolina G, et al. Understanding and  
managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from patho-  
genesis to treatment[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(10): E1150.
- [36] Alfonso F, Pérez-Vizcayno M J, Cárdenas A, et al. A randomized  
comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent  
in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V  
Clinical Trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents; paclita-  
xel-eluting balloon vs. everolimus-eluting[J]. *J Am Coll Cardiol*,  
2014, 63(14): 1 378-386.
- [37] Dörr O, Liebetrau C, Wiebe J, et al. Bioresorbable scaffolds for  
the treatment of in-stent restenosis [J]. *Heart Vessels*, 2014, 30  
(2): 265-269.
- [38] Shammas NW. Current role of atherectomy for treatment of femoro-  
popliteal and infrapopliteal disease [J]. *Interv Cardiol Clin*, 2017,  
6: 235-249.
- [39] Lekston A, Niklewski T, Szkodziński J, et al. Comparison of quan-  
titative computerized angiography and intravascular ultrasound in  
assessment of renal artery stenosis in patients with renovascular hy-  
pertension treated with percutaneous transluminal angioplasty with  
concomitant intravascular brachyther [J]. *Pol Merkur Lekarski*,  
2010, 28(166): 268-272.
- [40] Andras A, Hansrani M, Stewart M, et al. Intravascular brachyther-  
apy for peripheral vascular disease [J]. *Cochrane Database Syst  
Rev*, 2014, 1(1): CD003504.
- [41] Shammas N W, Shammas G A, Arikat L, et al. Five-year freedom  
from target-lesion revascularization using excimer laser ablation  
therapy in the treatment of in-stent restenosis of femoropopliteal ar-  
teries [J]. *J Invasive Cardiol*, 2017, 29(6): 207-208.

(此文编辑 许雪梅)