

本文引用: 于 铭, 王裕星, 杨 松, 等. 炎症因子在支架内再狭窄发生发展中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(9): 805-812. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.09.010.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-09-0805-08

· 文献综述 ·

## 炎症因子在支架内再狭窄发生发展中的作用

于 铭, 王裕星, 杨 松, 牛 楠, 曲 鹏

大连医科大学附属第二医院, 辽宁省大连市 116021

[摘 要] 介入治疗术后支架内再狭窄(ISR)是影响远期预后的重要原因之一,而炎症反应在ISR的发生发展中具有重要作用。不同于传统动脉粥样硬化的慢性炎症刺激进程,ISR在数月甚至数年内即可出现急性冠状动脉事件,且ISR的炎症机制更为复杂。炎症因子通过调控经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后单核巨噬细胞增殖分化、内皮细胞损伤修复、泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖迁移等众多机制参与ISR的发生发展。文章简述了ISR的分型及影响因素,着重阐述了不同炎症因子在ISR中的作用,以期对ISR的炎症机制研究及临床干预提供新思路。

[关键词] 支架内再狭窄; 炎症因子; 内膜增生; 支架内新生动脉粥样硬化

[中图分类号] R363;R5

[文献标识码] A

### Role of inflammatory factors in the development of in-stent restenosis

YU Ming, WANG Yuxing, YANG Song, NIU Nan, QU Peng

The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, Liaoning 116021, China

[ABSTRACT] In-stent restenosis(ISR) is a significant cause of long-term prognosis after percutaneous coronary intervention (PCI). The inflammatory response is a critical factor in its development. Unlike the chronic inflammatory process of traditional atherosclerosis, ISR may develop acute coronary events within even months or years, and the inflammatory mechanisms of ISR are more complex. Inflammatory factors regulate various mechanisms, including monocyte macrophage proliferation, endothelial cell damage and repair, foam cell formation, and smooth muscle cell proliferation and migration after PCI. The review briefly describes the classification and risk factors of ISR. It emphasizes the role of various inflammatory factors in ISR to provide new ideas for investigating the inflammatory mechanism of ISR and clinical intervention.

[KEY WORDS] in-stent restenosis; inflammatory factors; intimal hyperplasia; in-stent neoatherosclerosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病(coronary heart disease, CHD)的发病率呈现逐年上升趋势,是全球致死率最高的心血管疾病<sup>[1]</sup>。药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)技术的应用大大提高了经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的有效性和安全性,减少了靶血管重复血运重建。然而,支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)仍然以每年1%~2%的比例发生,且10%~20%的首次ISR患者出现复发性ISR<sup>[2]</sup>。ISR相关的PCI与新发病变PCI相比预后更差,心肌梗死、再次血运重建等发生率均显著高

于新发病变<sup>[3]</sup>。而且ISR的发生机制更为复杂,目前发现炎症反应在ISR的发生发展中具有重要作用,但具体尚不明确。本文主要对炎症因子与ISR的关系进行阐述,为探究ISR发生的炎症机制及临床干预提供思路。

### 1 ISR的定义及分型

ISR通常是指冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)显示支架内狭窄直径超过血管管腔直径的50%,支架边缘(超出支架边缘外5 mm内)发生

[收稿日期] 2024-01-21

[修回日期] 2024-03-01

[基金项目] 国家自然科学基金重大项目(91739119);国家自然科学基金面上项目(81670406)

[作者简介] 于铭,博士,研究方向为动脉粥样硬化及心肌重构炎症机制的基础及临床研究,E-mail:ym\_0630@aliyun.com。通信作者牛楠,博士,主任医师,研究方向为动脉粥样硬化发病机制的基础及临床研究,以及心血管疾病的居家智慧化管理研究,E-mail:nn\_6581@aliyun.com。通信作者曲鹏,博士,主任医师,研究方向为高血压心脏及血管重构、动脉粥样硬化炎症机制及干预研究、心血管慢病管理和智慧化医疗、心血管疾病人工智能诊疗系统的研发及应用,E-mail:qupeng777@aliyun.com。

的狭窄也被定义为 ISR。

关于 ISR 的临床分类有多种方式,应用最广泛的是 Mehran 分型,其次还有 Waksman 分型、腔内影像学分型、病变时间分型等。Mehran 根据 CAG 病变长度及与支架关系将裸支架 (bare metal stent, BMS)ISR 分为四型(表 1),研究者还发现其与靶血管重复血运重建发生率相关。Waksman 将 DES-ISR 分为五型(表 2)。根据腔内影像学表现,ISR 也可分为四个类型:同质性、异质性、衰减型及分层型。这种依据具体机制的分类方法可能有助于 ISR 患者的个体化治疗,从而进一步提高临床疗效并改善患者预后。

表 1. ISR 的 Mehran 分型  
Table 1. Mehran classification of ISR

分型	定义	图示
I 型	狭窄长度≤10 mm,狭窄位于支架内或边缘部	
II 型	狭窄长度>10 mm,狭窄处于支架内	
III 型	狭窄长度>10 mm,且狭窄扩展到支架外	
IV 型	支架完全闭塞	

表 2. ISR 的 Waksman 分型  
Table 2. Waksman classification of ISR

分型	因素	定义
I 型	机械性	支架扩张不足或支架断裂
II 型	生物性	内膜增生或新生动脉粥样硬化
III 型	混合性	机械性及生物性因素混合
IV 型	慢性完全闭塞	慢性完全闭塞性
V 型	>2 层支架	先前使用>2 个支架治疗的病变

2 ISR 的影响因素

ISR 涉及多方面病理生理过程,其影响因素主要包括生物学因素、解剖因素及支架或手术相关因素等(图 1)。

2.1 生物学因素

细胞衰老、高胰岛素血症等可引起内皮细胞功能紊乱,加速支架内新生动脉粥样硬化 (in-stent neoatherosclerosis, ISNA) 过程。合并糖尿病患者管腔丢失更迅速,ISR 出现更早<sup>[4]</sup>。因此 PCI 术后强化控糖等治疗能够有效延缓 ISR 出现。此外,对抗增殖药物的耐药及超敏反应,同样可以刺激炎性细

胞浸润,加速 ISR 发生。

2.2 解剖因素

病变部位血管特征同样是影响 ISR 的重要因素之一。血管大小是支架植入后 ISR 的一个强预测因素<sup>[5]</sup>,严重的钙化病变、分叉病变或闭塞性病变可能会导致支架植入贴壁或膨胀不良<sup>[6]</sup>。因此,腔内影像学等手段的选择可优化支架植入,减少远期心血管事件发生。

2.3 支架或手术因素

支架扩张不足、放置不良<sup>[7-8]</sup>与 ISR 和血栓形成的风险增加有关。此外,支架缝隙同样与更高的 ISR 风险相关<sup>[9]</sup>。我们考虑可能与病变区域没有完全暴露药物的抗增殖和金属支架的机械支撑下有关,导致内皮细胞功能紊乱,炎症激活,诱发 ISNA 形成。

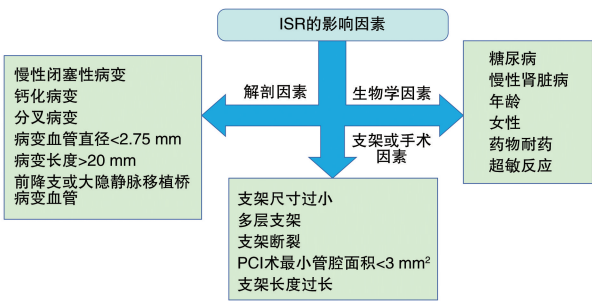


图 1. ISR 的危险因素  
Figure 1. Risk factors of ISR

3 ISR 的发生机制

经典动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 往往需要十余年至数十年的时间,从早期脂质渗入内膜下区域,到炎症细胞浸润,血管平滑肌细胞 (vascular smooth muscle cell, VSMC) 迁移,并伴有纤维帽变薄,最后进展为潜在致命的血栓形成。

而 ISR 发病迅速,在数月至数年内即可出现斑块破裂事件。既往认为支架植入及球囊扩张后损伤的血管内膜会在短时间内产生复杂的炎症修复过程。血管损伤后,内皮细胞功能受损,胶原纤维暴露,中性粒细胞、单核细胞等炎症细胞募集,分泌大量炎症因子,促进 VSMC 增殖迁移、基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 释放和细胞外基质合成等<sup>[10-11]</sup>。此外分泌的炎症因子还会延长内皮修复时间,支架本身牵拉作用也会导致血管中膜慢性炎症反应,刺激内膜增生。血管内膜不断修复增生,过度的内膜增生将会导致血管收缩增厚,促

进 ISR 出现。后来发现炎症刺激的 ISNA 在 ISR 中同样起着重要作用,且与 As 存在某些差异(表 3)。其中最典型的差异是与 As 富含脂质的坏死核心不同,ISNA 的坏死核心可在无脂质成分时由巨噬细胞凋亡引起<sup>[12]</sup>。

DES 涂层不但作用于 VSMC,而且会导致内皮功能失调、细胞连接不良、抗血栓表达减少、血小板沉积等,促进脂蛋白转运<sup>[13]</sup>,介导 ISR 的发生。这可能是部分研究发现 DES-ISR 发生率高于 BMS-ISR 的原因<sup>[14]</sup>。目前对于生物可吸收支架研究相对较少,部分学者认为虽然随着支架材质的吸收,慢性炎症刺激不断减轻,但在消融过程中仍可能通过炎症相关的内皮细胞功能损伤等机制诱使 ISR 发生<sup>[15]</sup>。综上所述,从内膜损伤的急性局部炎症,到后期机体对支架的反应性炎症,炎症因子贯穿 ISR 的整个发生过程。探究不同炎症因子的作用,对于研究 ISR 的机制具有重要作用。

表 3. 支架内新生动脉粥样硬化与动脉粥样硬化的异同

Table 3. Similarities and differences between ISNA and atherosclerosis

相似之处	不同之处
1. 均为粥样硬化斑块;	1. ISNA 较 As 发病更迅速 <sup>[17]</sup> ;
2. 可出现相似的典型不稳定形态学特征;	2. 没有巨噬细胞浸润的 VSMC 增殖是 BMS-ISR 的典型现象 <sup>[17]</sup> ;
3. 巨噬细胞凋亡部位存在局灶性钙化 <sup>[16]</sup> 。	3. ISNA 中巨噬细胞多局限在支架周围 <sup>[15]</sup> ;
	4. ISNA 坏死核心可由巨噬细胞凋亡引起 <sup>[17]</sup> ;
	5. 钙化结节在 As 患者中较为常见,但尚未在 ISNA 患者中发现 <sup>[17]</sup> 。

## 4 炎症因子与 ISR

### 4.1 C 反应蛋白

C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种由巨噬细胞、T 淋巴细胞等分泌的非特异性炎症标志物,其循环浓度随着炎症程度的加重而增加。从早期的 BMS 到第一、二代 DES,研究表明 CRP 与 ISR 相关<sup>[18]</sup>,在其外周血血清中表达更高<sup>[19]</sup>,且 PCI 术后 CRP 的升高是 ISR 的独立危险因素。DES 与 BMS 术后不同时间 CRP 的表达水平存在差异,这可能与药物涂层具有抗炎作用有关。Zhang 等<sup>[20]</sup>发现老年急性心肌梗死患者植入不同药物涂层支架发挥的抗炎作用略有差异,远期预后也不尽相同。

说明未来对于药物涂层的研究仍具有较大发展前景。

Li 等<sup>[21]</sup>发现高敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)升高人群除了发生 ISR 外,心律失常发生率同样升高。除了能够预测冠状动脉 ISR 外,CRP 或 hs-CRP 升高也可以有效地预测颅内动脉、下肢动脉粥样硬化,甚至血管炎等免疫疾病造成的血管狭窄介入治疗后发生的 ISR<sup>[22]</sup>。说明 CRP 等在 ISR 中具有重要作用,是临床中相对简单、廉价的预测指标。

一项荟萃分析表明<sup>[23]</sup>,PCI 患者 ISR 风险增加与术后即刻 hs-CRP 水平无关,反而与 6~12 个月随访时 hs-CRP 水平相关。Zeng 等<sup>[24]</sup>纳入了 246 例完全血运重建人群数据,发现 ISR 与非 ISR 的 hs-CRP 水平无差异,与大多数研究相悖。我们猜测可能与纳入非 ISR 人群中存在 103 例非靶血管进展有关。因为 CRP 在 As 同样发挥作用,这也证明了作为非特异性炎症因子,当合并其他影响因素时,CRP 对于 ISR 的诊断效能大幅下降。因此在矫正混杂因素后,CRP/白蛋白<sup>[25]</sup>、非 HDLC+残余炎症风险<sup>[26]</sup>、尿酸/白蛋白比值<sup>[27]</sup>等能更有效地预测 ISR 发生,且数据相对容易获得。

### 4.2 白细胞介素 1

白细胞介素 1(interleukin-1, IL-1)是由单核细胞、内皮细胞等产生的细胞因子,包括 IL-1 $\alpha$  和 IL-1 $\beta$ ,二者通过调节不同效应蛋白表达,发挥免疫炎症作用。既往发现 IL-1 可以诱导内皮细胞产生黏附分子,募集炎症细胞至血管内皮,促进 VSMC 增殖迁移,还可刺激 MMP 产生,诱导血管重塑。抑制 IL-1 $\beta$  能够有效减轻 As,减少重复血运重建风险<sup>[28]</sup>。因此,在 As 形成过程中,IL-1 起着重要作用,且 IL-1 $\beta$  机制更为重要。

既往动物或者临床研究表明,在 PCI 即刻或远期随访过程中,ISR 组 IL-1 的水平升高,并且补充外源性 IL-1 受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1RA)后能够减轻冠状动脉动物模型的血管壁损伤。既往研究通过聚合酶链反应技术发现 IL-1 $\beta$ -511 多态性可能与 ISR 的发生有关,如 IL-1RA 中的 SNP rs419598 同样与 ISR 发生具有相关性<sup>[29]</sup>,该团队发现 IL-1RA 的等位基因 2 与年轻患者 PCI 术后低 ISR 发生率相关,即该基因具有一定保护作用。但近来 Klashami 等<sup>[30]</sup>发现具有等位基因 2 的个体可能更容易患 ISR。二者结论相矛盾。另一项关于 2 号等位基因研究发现运动后 IL-1RA/IL-1 $\beta$



比例增高,炎症反应增加<sup>[31]</sup>。基于此,我们认为 ISR 的发生可能与 IL-1RA 和 IL-1 $\beta$  比例变化有关而非等位基因 2 单独作用。

#### 4.3 IL-6

IL-6 是一种多功能细胞因子,由单核巨噬细胞、内皮细胞等产生。在免疫应答、急性期反应中发挥重要作用,是心血管疾病的重要致病因子之一。

IL-6 在 ISR 中同样具有一定意义,包括冠状动脉、颅内动脉、股动脉 ISR 等<sup>[32]</sup>。研究发现 ISR 人群在 PCI 术前即表现为较高的 IL-6 血清水平<sup>[33]</sup>。PCI 术后,IL-6 进一步升高,约在 24 h 达到峰值。Zhang 等<sup>[34]</sup>发现在 6 个月随访时,ISR 组的血清 IL-6 水平较非 ISR 组升高,但 Jiang 等<sup>[35]</sup>发现术后 1 年时,ISR 者的血清 IL-6 水平显著下降。我们认为不同于 As 慢性持续炎症,IL-6 在支架植入后血管壁修复中同样起作用,其表达呈现非线性变化过程。即 IL-6 表达水平会随着 PCI 后创伤性炎症的高峰期过渡到炎症反应稳定期而发生变化。

Taguchi 等<sup>[36]</sup>发现术后 9 个月随访未发生 ISR 患者,DES 组 IL-6 的水平高于 BMS 组,可能是由于 DES 组药物涂层早期抑制 IL-6 表达,减少内皮细胞增殖,介导了内皮化延迟。Lih 等<sup>[37]</sup>发现 IL-6 表达下降,可以减少血小板黏附、纤维蛋白原聚集,减轻早期 ISR 的发生。聚左旋乳酸(一种生物降解血管支架材料)降解产物微环境会增加巨噬细胞泡沫化,抑制聚左旋乳酸降解,减少了 IL-6 的表达及巨噬细胞的泡沫化<sup>[38]</sup>。此外 Kang 等<sup>[39]</sup>还发现 IL-6 的表达可以促进平滑肌细胞来源的泡沫细胞形成,抑制 IL-6 表达还可以减轻平滑肌细胞的增殖和迁移,减少 ISR 的发生。

综上所述,IL-6 在 ISR 患者中表达明显升高,且是 ISR 发生的良好预测指标,它可以通过促进内膜增生、泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖迁移等多种机制参与 ISR 的发生发展,但 IL-6 的作用呈非线性变化过程。

#### 4.4 IL-8

IL-8 是一种主要由单核巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞等分泌的趋化因子,可通过调控中性粒细胞趋化介导炎症反应,同时 IL-8 还有很强的促进受损血管内膜新生的作用。Kristono 等<sup>[40]</sup>发现 IL-8 与急性心肌梗死术后靶血管再次血运重建相关,而且对 ISR 具有预测价值<sup>[33]</sup>。IL-8 的 TT(251)TT(781)基因型与传统心血管疾病的危险因素无关,但在 ISR 人群中更多见,提示 IL-8 基因多态性与 ISR 的易感性高度相关。与 IL-6 相似,IL-8 可以通

过促进内皮细胞增殖<sup>[37]</sup>、泡沫细胞形成<sup>[41]</sup>等多种机制参与 ISR 的发生,此外还能抑制血管平滑肌合成胶原纤维,影响斑块稳定性,增加新生斑块破裂,促进 ISR 急性事件发生<sup>[42]</sup>。

#### 4.5 IL-10

IL-10 是由树突状细胞、巨噬细胞、淋巴细胞等分泌的一种抗炎细胞因子,它可以驱动抗炎介质如 IL-1RA、细胞因子信号转导抑制因子 3 等的表达,从而阻断各种炎症反应。

既往研究发现较低水平 IL-10 可能对 ISR 也具有一定预测价值。Mirhaidari 等<sup>[43]</sup>发现 IL-10 治疗可减少巨噬细胞的数量并促进 M2 型分化,此外 IL-10 还能抑制肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 相关的平滑肌细胞增殖,从而发挥抗 ISR 作用。与野生型小鼠相比,IL-10 敲除小鼠表现出显著再内皮化延迟和新生内膜增生。外源重组 IL-10 治疗显著减弱野生型小鼠的新内膜增厚,同时加速受损内皮的恢复。此外抑制 IL-10 可增强泡沫细胞的形成。综上所述,IL-10 作为抗炎因子,可减少泡沫细胞形成,促进损伤内皮修复,抑制平滑肌细胞增殖发挥抗 ISR 的作用。

既往墨西哥人群研究中发现 IL-10-819TT 基因具有 ISR 保护作用,欧洲人群 2849G/A、-1082G/A 和 4259A/G 与再狭窄相关,但一项伊朗人群研究并未发现 IL-10 的某种基因型在 ISR 中发挥作用<sup>[44]</sup>,我们猜测可能与不同人种基因库存在差异有关,也说明未来针对 IL-10 基因多态性与多种族群体 ISR 之间的关联研究对于确定导致 ISR 的实际风险等位基因非常重要。

#### 4.6 其他白细胞介素

与 IL-1 $\beta$  相似,pro-IL-18 经过 Caspase-1 剪切和释放,生成有活性的 IL-18,其在新生内膜形成、内皮细胞凋亡、平滑肌细胞迁移进程中均起着重要作用。ISR 组的 IL-18 显著高于非 ISR 组,Li 等<sup>[45]</sup>发现 IL-18 参与球囊扩张损伤后的内膜增生和血管平滑肌细胞的增殖迁移,证明了 IL-18 在 ISR 中的作用。IL-33 和 IL-37 是 IL-1 家族的成员,其中 IL-33 表现为促炎特性,而 IL-37 表现为抗炎特性。Demyanets 等<sup>[46]</sup>发现 ISR 患者 PCI 术后 24 h 血清中 IL-33 表达水平显著增加,且在猪 PCI 术后 6 个月时冠状动脉组织标本染色中 IL-33、IL-37 的表达增多,IL-33 表达的减少能够抑制新内膜形成导致冠状动脉管腔狭窄减弱,以上说明 IL-33、IL-37 在 ISR 中可通过调控炎症反应参与内膜增生发挥作用,关于 IL 家族其他因子在 ISR 中的机制尚不明朗,未来仍存

在较大研究空间。

#### 4.7 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$  是一种多效促炎细胞因子,由单核巨噬细胞、中性粒细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞等分泌,在炎症、细胞凋亡和免疫系统发育中起着重要作用,可以协调其他炎症因子产生,维持细胞周期稳态。

既往发现在 ISR 人群中血清 TNF- $\alpha$  表达升高,且降低 TNF- $\alpha$  表达能够抑制原位钙化病变的 ISR 发生。猪主动脉支架内新生内膜组织中及外周血清中发现 TNF- $\alpha$  表达升高,抑制 TNF- $\alpha$  后能够减少 ISR 内膜增生面积。Jiang 等<sup>[47]</sup>认为 VSMC 过度增殖是 ISR 内膜增生的根本原因,TNF- $\alpha$  可通过组蛋白脱乙酰基酶 2/10-组蛋白甲基转移酶-细胞增殖核抗原通路促进 VSMC 增殖,从而促进 ISR。Iwata 等<sup>[48]</sup>发现应用 Pemafibrate(一种过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  激动剂)干预裸支架猪动物模型后 28 天,近红外荧光和光学相干断层扫描成像显示动脉壁炎症反应减轻,抑制 TNF- $\alpha$ /STAT3/心肌素轴减轻 VSMC 增殖,减少新生内膜增生。Cao 等<sup>[49]</sup>发现应用外源性 TNF- $\alpha$  可以活化肺腺癌转移相关转录子 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)/miR-143 轴调控人 VSMC 的迁移参与 ISR 的发生。Zhang 等<sup>[50]</sup>发现 TNF- $\alpha$  可通过核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)/雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)介导的自噬抑制体外 VSMC 增殖迁移以及新生内膜增生。以上说明,TNF- $\alpha$  可通过多种信号通路调控平滑肌细胞的增殖参与 ISR 的发生发展。有研究发现 TNF- $\alpha$  参与人平滑肌细胞来源泡沫细胞的形成<sup>[40]</sup>,其表达水平与 ISR 斑块面积相关,TNF- $\alpha$  表达增多,血管外弹力膜面积反而减小,说明患者可能出现血管重构<sup>[34]</sup>。PCI 术后 1 年血清中 TNF- $\alpha$  水平与组织型金属蛋白酶抑制剂 1(tissue inhibitor of metalloproteinase-1, TIMP-1)表达水平相关<sup>[35]</sup>,说明 TNF- $\alpha$  可能通过调控细胞外基质降解参与血管重构,进而在 ISR 中发挥作用。

TNF- $\alpha$  作为多效能炎症因子,接受 IL-6、miRNA 等多种调控机制,参与 NF- $\kappa$ B、磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB)信号通路发挥作用,目前发现 TNF- $\alpha$  通过调控平滑肌细胞增殖迁移、泡沫细胞形成等多种机制参与 ISR 的发生发展,但目前尚未发现某种 TNF- $\alpha$  基因型是 ISR 的独立危险因素<sup>[44]</sup>,我们怀疑可能与 TNF- $\alpha$  作为中间媒介通过调控其他因子表达发挥作用有关,但未来可能需要大样本

多人种研究来探究 TNF- $\alpha$  的具体机制。

#### 4.8 MMP 和 TIMP

MMP 是一类依赖  $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Zn}^{2+}$  的内肽酶,由成纤维细胞、平滑肌细胞等产生,降解细胞外基质成分,促进血管内皮细胞和 VSMC 增殖迁移。MMP 参与肿瘤浸润转移、As、ISR 等病变过程。TIMP 是体内细胞分泌的一组多基因家族编码糖蛋白,可抑制 MMP 的活性,从而缓解细胞基质成分降解,对心肌缺血后重塑具有良好的作用。

既往研究发现 MMP 家族可通过调控单核巨噬细胞募集及促进低密度脂蛋白沉积、内皮细胞增殖、平滑肌细胞增殖迁移等多种途径参与 As 的形成,但 MMP 在 ISR 中的机制研究相对较少。既往发现 MMP-2、3、9 等在 ISR 人群血清中表达均明显升高<sup>[32]</sup>,MMP-9 在 PCI 术后 6 个月内表达水平逐步升高。但也有研究发现与原发病变相比,再狭窄组织中 MMP 表达较低,TIMP 水平升高,且抑制 TIMP 后,MMP 作用增强,胶原蛋白含量下降,促进支架内斑块成分重塑<sup>[51]</sup>。

Shen 等<sup>[52]</sup>通过构建猪髂动脉支架模型模拟支架新生内膜从生成到消退的过程,展示了 ISR 中 MMP-2、MMP-9 和胶原蛋白的动态变化与内膜增生消退过程的关系。MMP-2、MMP-9 等因子的表达水平先升高后下降同样侧面验证了 MMP 的比例可能对于 ISR 新生内膜增生意义更大,但较为可惜的是该研究仅发现胶原蛋白的变化,未对 TIMP 等因子进行检测。植入 MMP 抑制剂洗脱支架 1 年后,猪髂动脉组织中 MMP-2、MMP-9 及 TIMP-1 的表达水平较对照组明显降低,血管腔面积较对照组显著增加,新生内膜面积显著减少。因此我们认为 PCI 术后局部炎症反应会刺激 MMP-2、MMP-9 等促炎因子和 TIMP 等抗炎因子表达,发挥其生物学作用,但随着急性期逐步过渡到炎症稳定期,MMP 表达水平增长速度下降。说明在 ISR 过程中,与 MMP 单独作用相比,MMP/TIMP 的比例不平衡可能意义更大。

此外 MMP 的内皮细胞、巨噬细胞功能调控作用在 ISR 中是否具有意义尚不明确,这也说明 MMP 在 ISR 中的作用未来仍有巨大的研究空间,且当前的研究已经提供了一定思路。

#### 4.9 其他炎症因子

Pepe 等<sup>[53]</sup>认为新生内膜增生是合并风湿免疫性疾病患者 PCI 术后发生 ISR 的共同机制,抗血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)治疗后能够有效减少动物模型中新生内

膜增生。此外, Zhu 及 Cao 等<sup>[54-55]</sup>发现 VCAM-1 与 ISR 的内皮损伤有关, 抑制 VCAM-1 后, 平滑肌细胞增殖减少, 从而延缓 ISR 的发生。以上说明, VCAM-1 在 ISR 的发生中同样具有重要作用, 但具体调控方式有待进一步探究。PCI 术后被激活的单核细胞分泌大量的单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1), 启动炎症级联反应, 研究发现 MCP-1 能够促进平滑肌细胞增殖迁移, 从而促进支架内新生内膜的生成<sup>[50]</sup>。

## 5 抗炎治疗与 ISR

从 PCI 术后早期炎症急性爆发期到晚期稳定期, 炎症机制贯穿整个 ISR 的发生发展过程。一些研究发现并证明了炎症因子在 ISR 的作用, 并在细胞或动物模型中证明了应用不同抗炎因子洗脱支架植入确实可以减少 ISR 的发生率<sup>[37]</sup>。但炎症因子是全身性、多信号机制活化的, 所以局限于一种洗脱技术并不能完全阻止 ISR 的发生。随着生物制剂的不断研发, 目前发现 IL-1 $\beta$ 、IL-6 单抗在拮抗 As、心肌纤维化等具有显著作用, 并且优于 TNF- $\alpha$  等。这与 IL-1 $\beta$  等在炎症的核心位置相一致, 干预 IL-1 $\beta$  等表达水平能够影响 TNF- $\alpha$ 、IL-18 等的分泌活化。

此外, 白藜芦醇、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9) 抑制剂等可以通过影响巨噬细胞极化、降低 PCI 术后炎症反应发挥抗 As 作用<sup>[56]</sup>, 但以上是否能在 ISR 中发挥作用尚不明确。经典广谱抗炎药物地塞米松或强的松在几十年前已被证明能够减少 ISR 的发生, 但由于关节损伤、肥胖等不良反应应用受限。秋水仙碱是一种能够抑制内膜增生的卓酚酮类生物碱, 而新生内膜增生正是 ISR 的重要发生机制。Meyer-Lindemann 等<sup>[57]</sup>发现秋水仙碱还可以抑制单核巨噬细胞增殖迁移, 抑制 ISR 的发生。一项纳入 5 820 例患者的六项临床试验 Meta 分析<sup>[58]</sup>发现, 与对照组相比, 秋水仙碱干预组靶血管重复血运重建比例较低, 但恶心、腹泻等胃肠道不良事件发生比例较高。这一方面证明了秋水仙碱在预防 ISR 发生中具有一定作用, 但与此带来的其他不良反应也值得临床关注, 应当充分评估利弊选择适当的抗炎方案。生物可吸收支架是药物涂层支架的进一步优化产物, 随着支架材质的不断吸收, 其炎症刺激不断减轻, 但对于 ISR 的影响仍有待进一步研究<sup>[59]</sup>。基于以上, 我们认为抗炎方案的研究具有巨大的前

景, 如何发现一种个体有效的抗炎方案对于预防 ISR 具有重要作用。

## 6 总结与展望

与传统的 As 发生机制不尽相同, ISR 的发生机制更为复杂。有研究发现即使强化降脂治疗后 ISR 仍以较高的发生率出现, 而且炎症因子的表达可以持续到 PCI 术后晚期 (>1 年), 说明炎症因子的作用在 ISR 中可能具有更为重要的作用。本文阐述了 CRP、IL 家族、TNF- $\alpha$  等常见炎症因子, 发现炎症因子的作用是极其复杂的, 某些炎症因子分泌活化后可以发生级联反应刺激其他炎症因子的表达, 通过调控 PCI 术后单核巨噬细胞增殖、内皮细胞损伤修复、新泡沫细胞形成、平滑肌细胞增殖迁移等众多机制参与 ISR 的发生发展, 甚至某些炎症因子并不是独立作用的, 如 MMP/TIMP 在 PCI 术后早期及晚期分别起着促进损伤内皮修复和促进斑块进展等不同作用。这更加说明炎症机制在 ISR 的发生发展中仍有我们目前尚不明确的方式, 未来有待进一步探究。

而从过去的广谱抗炎药物到现在的单克隆抗体生物制剂, 均在 ISR 的预防中表现出了重要价值。但受限于药物带来的其他作用及高昂的费用, 在日常临床应用较为局限。基于 ISR 的机制研究, 可以探寻更合适的抗炎治疗方案, 以减少靶血管重复血运重建, 提高患者远期预后。

### [参考文献]

- [1] VADUGANATHAN M, MENSAH G A, TURCO J V, et al. The global burden of cardiovascular diseases and risk: a compass for future health[J]. J Am Coll Cardiol, 2022, 80(25): 2361-2371.
- [2] MADHAVAN M V, KIRTANE A J, REDFORS B, et al. Stent-related adverse events >1 year after percutaneous coronary intervention [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(6): 590-604.
- [3] TAMEZ H, SECESKY E A, VALSDOTTIR L R, et al. Long-term outcomes of percutaneous coronary intervention for in-stent restenosis among Medicare beneficiaries[J]. EuroIntervention, 2021, 17(5): e380-e387.
- [4] WILSON S, MONE P, KANSAR U, et al. Diabetes and restenosis[J]. Cardiovasc Diabetol, 2022, 21(1): 23.
- [5] CAMAJ A, GIUSTINO G, CLAESSEN B E, et al. Effect of stent diameter in women undergoing percutaneous coronary intervention with early- and new-generation drug-eluting stents: from the WINDES collaboration[J]. Int J Cardiol, 2019, 287: 59-61.
- [6] GUEDENEY P, CLAESSEN B E, MEHRAN R, et al. Coronary calcification and long-term outcomes according to drug-eluting stent generation [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2020, 13(12):



- 1417-1428.
- [7] LEE S Y, IM E, HONG S J, et al. Severe acute stent malapposition after drug-eluting stent implantation: effects on long-term clinical outcomes[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(13): e012800.
- [8] HE S, LIU W, QU K, et al. Effects of different positions of intra-vascular stent implantation in stenosed vessels on in-stent restenosis: an experimental and numerical simulation study[J]. *J Biomech*, 2020, 113: 110089.
- [9] RÄBER L, MINTZ G S, KOSKINAS K C, 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]. *Eur Heart J*, 2018, 39(35): 3281-3300.
- [10] AOKI J, TANABE K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. *Cardiovasc Interv Ther*, 2021, 36(1): 23-29.
- [11] MAUSE S F, RITZEL E, DECK A, et al. Endothelial progenitor cells modulate the phenotype of smooth muscle cells and increase their neointimal accumulation following vascular injury[J]. *Thromb Haemost*, 2022, 122(3): 456-469.
- [12] OTSUKA F, KRAMER M C, WOUDESTRA P, et al. Natural progression of atherosclerosis from pathologic intimal thickening to late fibroatheroma in human coronary arteries: a pathology study[J]. *Atherosclerosis*, 2015, 241(2): 772-782.
- [13] CHIEN C S, LI J Y, CHIEN Y, et al. METTL3-dependent N<sup>6</sup>-methyladenosine RNA modification mediates the atherogenic inflammatory cascades in vascular endothelium[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(7): e2025070118.
- [14] 易明, 徐帅, 刘强, 等. 药物洗脱支架 2 年内再狭窄危险因素分析和 Nomogram 构建[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(1): 59-64, 82.
- YI M, XU S, LIU Q, et al. Predictors and Nomogram prediction model of in-stent restenosis within 2 years after drug-eluting stents implantation[J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(1): 59-64, 82.
- [15] LIU W, HUANG J, HE S, et al. Senescent endothelial cells' response to the degradation of bioresorbable scaffold induces intimal dysfunction accelerating in-stent restenosis[J]. *Acta Biomater*, 2023, 166: 266-277.
- [16] YAHAGI K, KOLODIE F D, LUTTER C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(2): 191-204.
- [17] YAHAGI K, KOLODIE F D, OTSUKA F, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2016, 13(2): 79-98.
- [18] CHENG G, CHANG F J, WANG Y, et al. Factors influencing stent restenosis after percutaneous coronary intervention in patients with coronary heart disease: a clinical trial based on 1-year follow-up[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 240-247.
- [19] ÖSKEN A, POLAT F, ÇAKIR B, et al. Systemic immune inflammation index and its implication on in-stent restenosis among patients with acute coronary syndrome[J]. *Coron Artery Dis*, 2024, 35(3): 209-214.
- [20] ZHANG W L, SUN G Q, ZHANG L F, et al. Efficacy of different drug-eluting stents and their influence on inflammation and prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2021, 35(3): 1047-1052.
- [21] LI X, GUO D, ZHOU W, et al. The potential prognostic, diagnostic and therapeutic targets for recurrent arrhythmias in patients with coronary restenosis and reocclusions after coronary stenting[J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(43): 3500-3512.
- [22] YU Y, YAN L, LOU Y, et al. Multiple predictors of in-stent restenosis after stent implantation in symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *J Neurosurg*, 2021, 136(6): 1716-1725.
- [23] YI M, WU L, KE X. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in in-stent restenosis: a Meta-analysis of clinical trials[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2022, 9(8): 247.
- [24] ZENG M, YAN X, WU W. Risk factors for revascularization and in-stent restenosis in patients with triple-vessel disease after second-generation drug-eluting stent implantation: a retrospective analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1): 446.
- [25] AKSU U, GULCU O, AKSAKAL E, et al. The association between CRP/albumin ratio and in-stent restenosis development in patients with ST-segment elevation myocardial infarction[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019, 33(4): e22848.
- [26] YU Y, LOU Y, PAN Y, et al. Residual inflammatory risk predicts long-term outcomes following stenting for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis[J/OL]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023; 1-11 (2023-08-28) [2023-08-28]. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002421>.
- [27] LIU W, DING K, BAO J, et al. Relationship between uric acid to albumin ratio and in-stent restenosis in patients with coronary artery disease undergoing drug-eluting stenting[J]. *Coron Artery Dis*, 2023, 34(8): 589-594.
- [28] HETTWER J, HINTERDOBLER J, MIRITSCH B, et al. Interleukin-1 $\beta$  suppression dampens inflammatory leucocyte production and uptake in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(13): 2778-2791.
- [29] HOPPMANN P, KOCH W, LAUGWITZ K L, et al. Genetic risk of restenosis after percutaneous coronary interventions in the era of drug-eluting stents[J]. *Coron Artery Dis*, 2014, 25(8): 658-664.
- [30] KLASHAMI Z N, MOSTAFAVI A, ROUBORDEH M G, et al. Investigating the relationship between the VNTR variant of the interleukin-1 receptor antagonist gene and coronary in-stent restenosis[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(10): 8575-8587.
- [31] CAUCI S, DI SANTOLO M, RYCKMAN K K, et al. Variable number of tandem repeat polymorphisms of the interleukin-1 receptor antagonist gene IL-1RN: a novel association with the athlete status[J]. *BMC Med Genet*, 2010, 11: 29.
- [32] LIU X, WEI C, YE J, et al. Role of NOS and inflammatory markers in the early restenosis after the application of femoral arterial stent[J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 68(9): 91-96.
- [33] SUN J, YU H, LIU H, et al. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(3): e23108.

- [34] ZHANG X, XIAO X P, REN X A, et al. Circulating microRNA-21 as stable blood-based markers for patients with ISR after PCI [J]. Heart Surg Forum, 2020, 23(6): E756-E762.
- [35] JIANG F, ZHANG X, LU Y M, et al. Elevated level of miR-17 along with decreased levels of TIMP-1 and IL-6 in plasma associated with the risk of in-stent restenosis [J]. Biosci Trends, 2019, 13(5): 423-429.
- [36] TAGUCHI I, YONEDA S C, ABE S, et al. The late-phase inflammatory response after drug-eluting stent implantation [J]. Heart Vessels, 2014, 29(2): 213-219.
- [37] LIH E, JUNG J W, JOUNG Y K, et al. Synergistic effect of anti-platelet and anti-inflammation of drug-coated Co-Cr substrates for prevention of initial in-stent restenosis [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 140: 353-360.
- [38] CHEN D, XI Y, ZHANG S, et al. Curcumin attenuates inflammation of macrophage-derived foam cells treated with poly-L-lactic acid degradation via PPAR $\gamma$  signaling pathway [J]. J Mater Sci Mater Med, 2022, 33(4): 33.
- [39] KANG Y, CAI Y, PAN W. Rapamycin and paclitaxel affect human aortic smooth muscle cells-derived foam cells viability and proliferation [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2022, 37(2): 200-206.
- [40] KRISTONO G A, HOLLEY A S, HALLY K E, et al. An IL-6-IL-8 score derived from principal component analysis is predictive of adverse outcome in acute myocardial infarction [J]. Cytokine X, 2020, 2(4): 100037.
- [41] ANDERSON J A, LAMICHHANE S, VIERHOUT T, et al. Determining the cross-talk between smooth muscle cells and macrophages on a cobalt-chromium stent material surface using an *in vitro* post-implantation coculture model [J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(3): 673-685.
- [42] LI H, JIANG Z, LIU X, et al. Higher plasma level of STIM1, OPG are correlated with stent restenosis after PCI [J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(11): 21089-21097.
- [43] MIRHAIDARI G J M, BARKER J C, ZBINDEN J C, et al. Tissue engineered vascular graft recipient interleukin 10 status is critical for preventing thrombosis [J]. Adv Healthc Mater, 2020, 9(24): e2001094.
- [44] HASHEMI S M, BAKTASHIAN M, MOGHADDAM K H, et al. The association between genetic polymorphisms of the interleukin-10, tumor necrosis factor-alpha, and annexin A5 gene loci and restenosis after percutaneous coronary angioplasty and stenting [J]. J Res Med Sci, 2019, 24: 68.
- [45] LI J M, ESLAMI M H, ROHRER M J, et al. Interleukin 18 binding protein (IL18-BP) inhibits neointimal hyperplasia after balloon injury in an atherosclerotic rabbit model [J]. J Vasc Surg, 2008, 47(5): 1048-1057.
- [46] DEMYANETS S, TENTZERIS I, JARAI R, et al. An increase of interleukin-33 serum levels after coronary stent implantation is associated with coronary in-stent restenosis [J]. Cytokine, 2014, 67(2): 65-70.
- [47] JIANG W, BLOCK M E, BOOSANI C S. Short communication; TNF- $\alpha$  and IGF-1 regulates epigenetic mechanisms of HDAC2 and HDAC10 [J]. PLoS One, 2022, 17(2): e0263190.
- [48] IWATA H, OSBORN E A, UGHI G J, et al. Highly selective PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$ ) agonist pemafibrate inhibits stent inflammation and restenosis assessed by multimodality molecular-microstructural imaging [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(20): e020834.
- [49] CAO C, ZHEN W, YU H, et al. lncRNA MALAT1/miR-143 axis is a potential biomarker for in-stent restenosis and is involved in the multiplication of vascular smooth muscle cells [J]. Open Life Sci, 2021, 16(1): 1303-1312.
- [50] ZHANG W, YAN C, XIAO Y, et al. Sulfasalazine induces autophagy inhibiting neointimal hyperplasia following carotid artery injuries in mice [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1199785.
- [51] SHARIFI M A, WIERER M, DANG T A, et al. ADAMTS-7 modulates atherosclerotic plaque formation by degradation of TIMP-1 [J]. Circ Res, 2023, 133(8): 674-686.
- [52] SHEN J, SONG J B, FAN J, et al. Distribution and dynamic changes in matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and collagen in an in-stent restenosis process [J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2021, 61(4): 648-655.
- [53] PEPE M, NAPOLI G, CARULLI E, et al. Autoimmune diseases in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a risk factor for in-stent restenosis? [J]. Atherosclerosis, 2021, 333: 24-31.
- [54] ZHU W, ZHANG R, LIU S, et al. The effect of nanoparticles of cobalt-chromium on human aortic endothelial cells *in vitro* [J]. J Appl Toxicol, 2021, 41(12): 1966-1979.
- [55] CAO Y, DESAI T A. TiO<sub>2</sub>-based nanotopographical cues attenuate the restenotic phenotype in primary human vascular endothelial and smooth muscle cells [J]. ACS Biomater Sci Eng, 2020, 6(2): 923-932.
- [56] 杨帆, 刘楚轩, 彭飞, 等. PCSK9 抑制剂在治疗动脉粥样硬化中的研究进展 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(3): 185-189.
- YANG F, LIU C X, PENG F, et al. Research progress of PCSK9 inhibitors in the treatment of atherosclerosis [J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(3): 185-189.
- [57] MEYER-LINDEMANN U, MAUERSBERGER C, SCHMIDT A C, et al. Colchicine impacts leukocyte trafficking in atherosclerosis and reduces vascular inflammation [J]. Front Immunol, 2022, 13: 898690.
- [58] ULLAH W, GOWDA S N, FISCHMAN D. Safety and efficacy of colchicine in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2021, 23: 1-6.
- [59] CLARE J, GANLY J, BURSILL C A, et al. The mechanisms of restenosis and relevance to next generation stent design [J]. Biomolecules, 2022, 12(3): 430.

(此文编辑 许雪梅)