

本文引用: 胡成伟, 章海燕, 龙明智. 冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄治疗的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2025, 33(8): 729-736. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2025.08.012.

[文章编号] 1007-3949(2025)33-08-0729-08

· 文献综述 ·

冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄治疗的研究进展

胡成伟, 章海燕, 龙明智

南京医科大学第二附属医院心血管内科, 江苏省南京市 210000

[摘要] 随着药物洗脱支架(DES)技术的广泛应用和支架生物工程的迅速发展, 经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术的有效性和安全性显著提高。然而, 支架内再狭窄(ISR)的发生率仍然是一个重要问题, 每年约有1%~2%的患者需再次接受血运重建手术。鉴于全球每年植入的DES数量高达数百万例, ISR已成为临床领域亟待解决的重大挑战。DES-ISR的病理机制复杂多样, 且随着冠状动脉内成像技术的不断进步, 其机制和类型得到了进一步揭示。与此同时, 针对ISR的治疗工具和策略也在持续发展和优化。该文综述了近年来关于DES-ISR的定义、分型、病理机制、成像特征以及治疗领域的最新研究进展和成果。

[关键词] 药物洗脱支架; 支架内再狭窄; 经皮冠状动脉介入治疗; 药物涂层球囊

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress on the treatment of in-stent restenosis in coronary drug-eluting stents

HU Chengwei, ZHANG Haiyan, LONG Mingzhi

Department of Cardiology Medicine, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210000, China

[ABSTRACT] With the widespread application of drug-eluting stent (DES) technology and rapid advancement in stent bioengineering, the efficacy and safety of percutaneous coronary intervention (PCI) have significantly improved. However, the incidence of in-stent restenosis (ISR) remains a critical issue, with approximately 1% to 2% of patients requiring repeat revascularization annually. Given the global implantation of millions of DES each year, ISR has emerged as a major clinical challenge demanding urgent resolution. The pathological mechanisms underlying DES-ISR are complex and heterogeneous, and with continuous progress in intracoronary imaging techniques, these mechanisms and classifications have been further elucidated. Concurrently, therapeutic tools and strategies for ISR are undergoing ongoing development and optimization. This review summarizes recent research progress and achievements in the definition, classification, pathological mechanisms, imaging characteristics, and treatment approaches related to DES-ISR.

[KEY WORDS] drug-eluting stent; in-stent restenosis; percutaneous coronary intervention; drug coated balloon

支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是影响经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)效果的主要挑战之一。随着药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的广泛应用, 以及支架生物工程和抗增殖药物载体的快速发展, PCI术后第1年的ISR的发生率已由裸金属支架时期的20%~30%降至5%~10%^[1]。然而, 由于接受

DES植入的患者数量庞大, 且随着病例复杂性的增加和DES超适应症的应用, DES-ISR的发生率正逐年上升。此外, 尽管DES-ISR与裸金属支架的ISR在某些表面特征上表现出相似性, 如临床表现和总体血管狭窄现象, 但在具体的血管造影表现、血管内成像(intravascular imaging, IVI)形态、组织病理学特征以及对治疗的临床反应等方面, 二者存在显著

[收稿日期] 2024-08-26

[修回日期] 2024-11-29

[基金项目] 江苏省研究生教育教学改革重点课题(JGZZ18035)

[作者简介] 胡成伟, 硕士研究生, 研究方向为冠状动脉粥样硬化, E-mail: ahhuchengwei@163.com。通信作者龙明智, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为冠状动脉粥样硬化, E-mail: longmzh@hotmail.com。

差异。值得注意的是,最新研究表明,近 50% 的 DES-ISR 病例表现为不稳定型心绞痛,其中 18.7% 发展为非 ST 段抬高型心肌梗死,8.5% 发展为 ST 段抬高型心肌梗死^[2]。目前,DES-ISR 的治疗策略包括药物涂层球囊(drug-coated balloon, DCB)、DES 重复植入、切割球囊(cutting balloon, CB)、刻痕球囊(scoring balloon, SB)、旋磨术、血管内冲击波碎石术和血管内近距离放射治疗(intravascular brachytherapy, IVBT)等^[3]。本文综述了近年来 DES-ISR 发生发展的病理机制、影像学表现和治疗策略的最新研究成果及进展,旨在为临床治疗提供参考和指导,以期改善患者的治疗效果和预后。

1 支架内再狭窄的定义和分型

在冠状动脉造影(coronary angiography, CAG)中,ISR 定义为支架段或其两端相邻 5 mm 范围内出现新的增生性病变,导致管腔直径狭窄 $\geq 50\%$ ^[4]。使用 IVI 获得的三维数据则将 ISR 定义为血管横截面积的再狭窄率超过 75%^[5]。临床上对 ISR 的判定则综合考量缺血证据与狭窄程度:除 CAG 显示的狭窄外,患者需伴有缺血症状或血流储备分数 < 0.80 ;即使无心肌缺血症状及体征,若管腔直径狭窄 $\geq 70\%$ 也可诊断为 ISR。这种结合缺血症状、血流储备分数和狭窄程度的综合定义方式,不仅提升了再狭窄临床意义的评估准确性,也为个体化治疗方案的制定提供了依据^[6]。

ISR 有多种分类方法,其中应用最广泛的是基于 CAG 的 Mehran 分型(表 1)^[7]。此分型预测了不同类别干预后需行靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)的概率,分别为 19%、35%、50% 和 89%。然而,Mehran 分型存在较多的局限性,主要表现在忽略了病变性质、血管解剖特点和患者整体状况,因此无法全面反映治疗难度及支架特性对再狭窄的影响。此外,该分型对现代治疗技术的适应性不足,未能体现技术进步带来的病变复杂性。

Shlofmitz 等^[8]基于 ISR 的发生机制和病理特点,提出了一种针对 DES-ISR 的新分型系统(表 2)。此分析有助于识别不同类型的 ISR,从而指导选择更精准的治疗策略并预测患者的预后。例如,IV 型和 V 型 ISR 通常提示更复杂的病理机制,预后相对较差。该分类系统还为临床医生选择治疗策略提供了依据:由机械性或生物性因素主导的再狭窄可能更适合采用 DCB 或 DES 重复植入治疗,而慢性

完全闭塞性 ISR 则可能需要采用更具侵入性的治疗策略甚至冠状动脉旁路移植术。

2 支架内再狭窄的病理机制

自支架广泛应用于临床以来,病理学家已明确界定了球囊扩张和支架植入所致内皮损伤的组织学后果。PCI 最终引发 ISR 主要涉及两个不同的病理过程:一是通常在 PCI 术后早期(可达 12 个月)发生的新生内膜增生(neointimal hyperplasia, NIH);二是通常在术后至少 12 个月才出现的新生动脉粥样硬化^[9]。

支架植入导致内皮细胞脱落,诱发炎症反应并释放信号分子至周围组织,引发一系列级联效应。这一过程最终导致 NIH,其核心涉及四个相互关联的主要因素:血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cell, VSMC)的表型转化、单核细胞在内膜下空间的积聚、内皮损伤以及成纤维细胞的迁移^[9]。其中,VSMC 从静息的收缩表型向增殖性合成表型的转化是 NIH 发生的关键步骤。这种调节使 VSMC 获得增殖、迁移及合成细胞外基质等特定功能。VSMC 表型转化受多种因素调控:例如,周期性牵张可激活心肌细胞增强因子 2B(myocyte enhancer factor 2B, MEF2B)信号通路,产生 NADPH 氧化酶 1(NADPH oxidase 1, NOX1)衍生的活性氧,并通过减少收缩蛋白表达促进表型转化。炎症反应中的生长因子也发挥重要作用:转化生长因子 $\beta 1$ 激活磷脂酰肌醇 3 激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)/DNA 结合抑制剂 2(inhibitor of DNA binding 2, ID2)信号通路,促进 VSMC 迁移和增殖;血小板源性生长因子则通过其受体介导 VSMC 迁移和细胞外基质生成,并最终诱导单核细胞趋化蛋白 1 等趋化因子的表达。单核细胞在内膜下的积聚始于其穿越内皮的过程,包括滚动、捕获和黏附。激活的内皮细胞通过 L/P/E 选择素、细胞间黏附分子 1 和血管细胞黏附分子 1 介导单核细胞的滚动与黏附。随后,紧密连接附着蛋白促进单核细胞迁移至内膜下,并分化为巨噬细胞。这些巨噬细胞释放炎症因子白细胞介素 1β ,增加内皮的通透性,导致低密度脂蛋白进入及泡沫细胞形成,此过程类似于原发性动脉粥样硬化。内皮功能障碍和损伤是 NIH 的主要驱动因素。此外,血管外膜的成纤维细胞也被认为在此过程中起到了关键作用。成纤维细胞的迁移是促成 NIH 的最后一个主要因素。VSMC 分泌的生长因子(如转化生长因

子 β)能同时促进 VSMC 和血管外膜成纤维细胞的迁移与增殖。这些成纤维细胞可转化为肌成纤维细胞,通过合成胶原蛋白和纤维连接蛋白等成分参与细胞外基质的形成,并通过表达平滑肌肌动蛋白 α 获得平滑肌细胞特性,进而迁移至中膜,进一步加重管腔狭窄^[10]。

新生动脉粥样硬化与第二代 DES 植入后发生的 ISR,尤其是晚期 ISR 之间存在密切关联。其发病机制被认为与原发性和动脉粥样硬化相似,但进展速度更为迅速。如前所述,支架植入诱发炎症反应,导致单核细胞向支架部位募集。在受损内皮细胞功能障碍的情况下,这些单核细胞被捕获至血管表面,经历滚动和跨内皮迁移过程,最终分化为巨噬细胞。在支架覆盖的新生内膜中,巨噬细胞摄取氧化型低密度脂蛋白并转化为泡沫细胞。支架区域泡沫细胞的聚集可形成富含脂质的斑块,并随后形成由凋亡巨噬细胞构成的坏死核心,这一过程主要由氧化型低密度脂蛋白诱导驱动。凋亡的巨噬细胞未能被有效清除,将进一步加剧局部炎症反应。事实上,新生动脉粥样硬化现已被视为对支架

本身的慢性炎症反应。最终形成的斑块可能呈现薄纤维帽特征。此类纤维帽易于破裂,可促进血栓形成并导致斑块内容物脱落,从而引发心肌梗死(myocardial infarction, MI)等严重临床并发症^[11]。

表 1. ISR Mehran 分型

Table 1. Mehran ISR classification

分型	定义
I 型(局灶性)	支架内或支架边缘再狭窄长度 ≤ 10 mm
I A	支架连接处或支架间隙再狭窄
I B	支架边缘再狭窄
I C	局限于支架体部再狭窄
I D	多灶性再狭窄
II 型(弥漫性)	ISR 长度 >10 mm
III 型(增殖型)	支架内及支架边缘均发生再狭窄且狭窄长度 >10 mm
IV 型(完全闭塞型)	支架内完全闭塞, TIMI 血流分级 0 级

注:TIMI:心肌梗死溶栓治疗试验(thrombolysis in myocardial infarction)。

表 2. ISR Shlofmitz 分型

Table 2. Shlofmitz ISR classification

分型	定义	推荐治疗策略
I 机械型	I A: 支架膨胀不良型	高压球囊
	I B: 支架断裂型	药物涂层支架
	II A: 内膜增生型	非药物球囊、药物涂层球囊、药物涂层支架、血管内近距离放射治疗
II 生物学型	II B: 新生动脉粥样硬化,未钙化型	药物涂层球囊、药物涂层支架
	II C: 新生动脉粥样硬化,钙化型	刻痕球囊、准分子激光冠状动脉消融术、冠状动脉旋磨术
III 混合型	机械型+生物学型特征	高压球囊+药物涂层球囊/药物涂层支架/血管内近距离放射治疗
IV 慢性完全闭塞型		药物涂层球囊、药物涂层支架、血管内近距离放射治疗、冠状动脉旁路移植术
V ≥ 2 层支架		非药物球囊、药物涂层球囊、血管内近距离放射治疗、冠状动脉旁路移植术

3 支架内再狭窄血管内成像与功能学检测

IVI 和侵入性功能测试不仅能够更精确地评估 ISR 的严重程度,还能识别其潜在的病理生理机制,从而优化 PCI 的策略。多项专家共识和指南推荐采用血管内超声(intravascular ultrasound, IVUS)和光学相干断层扫描(optical coherence tomography,

OCT)指导 ISR 的治疗^[12-15]。这两种技术各有优势和局限性。

OCT 具有较高的空间分辨率,约为 IVUS 的 10 倍,在识别 NIH 特征和新生动脉粥样硬化方面优于 IVUS,并能更清晰地显示支架结构和支架贴壁情况。然而,OCT 的局限性在于成像时需使用造影剂,且组织穿透能力较 IVUS 差^[16]。相比之下,虽然

IVUS 的空间分辨率不及 OCT,但其组织穿透能力更强,能更全面地评估血管壁的状况,即使在多层支架的情况下也能提供可靠的信息。近年来,结合传统 IVUS 成像技术和计算机算法的虚拟组织学 IVUS 也可用于显示 DES-ISR 中的新生动脉粥样硬化,但该技术临床实践中尚未广泛应用^[17]。近期 OCTIVUS 试验的一项亚组分析比较了 IVUS 和 OCT 在复杂冠状动脉疾病 PCI 指导中的应用,结果显示在 ISR 患者中,与 IVUS 相比,OCT 指导可能与更好的 2 年临床结局相关^[18]。然而,必须指出,目前尚无随机对照试验证据支持基于 IVI 表现的 ISR 个体化治疗策略。此外,IVI 指导 ISR 治疗的长期随访数据有限,大多数针对 ISR 治疗的随机对照试验并未强制要求使用 IVI。

在决定进行再次血运重建前,应确认 ISR 病变是否与症状或已证实的缺血相关。在临床实践中,有时建议对中度狭窄的 ISR 病变或症状不典型/轻微的患者进行冠状动脉内生理学评估,以辅助治疗决策。然而,关于使用血流储备分数评估 ISR 的数据仍然有限。一项为期 1 年的随访研究显示,对于血管造影显示中度狭窄(40%~70%)且血流储备分数 ≥ 0.75 的 ISR 病变,采取保守治疗策略是安全的^[19]。然而,目前同样缺乏随机对照试验证据支持基于血流储备分数指导的 ISR 治疗策略。因此,在诊断和治疗方面,ISR 患者应按照与新发冠状动脉疾病患者相同的标准流程进行评估和管理。

4 支架内再狭窄的治疗

国内外指南一致指出,对于因 ISR 引发心绞痛或冠状动脉缺血的患者,应推荐心肌血运重建治疗^[12-14]。因此,再次行 PCI 术被视为首选的治疗方式。目前,针对 ISR 的 PCI 方法已在临床广泛应用,包括重复 DES 植入、DCB、CB、SB、IVBT 等^[3]。然而,不同策略的疗效各有不同,其最佳治疗方案仍存在争议。

4.1 主要治疗

针对 DES-ISR 的治疗策略,近期研究表明,从 CAG 和临床预后角度评估,DES 和 DCB 均展现出显著疗效。因此,多部指南推荐优先选择 DES 或 DCB 治疗 ISR^[12-15]。然而,由于现有随机对照试验的局限性,对于新一代 DES、DCB 及其他新型 PCI 策略的综合疗效评估仍存在许多未解决的问题。

4.1.1 药物洗脱支架 与第一代 DES(西罗莫司或紫杉醇涂层)及裸金属支架相比,第二代 DES

(依维莫司或佐他莫司涂层)在治疗 ISR 方面显示出更优疗效。其优势源于改进的药物释放系统、生物相容性更佳的聚合物涂层、更轻的炎症反应以及更低的晚期支架血栓风险,因此成为 ISR 治疗的优选方案^[20]。研究表明,第二代 DES 在治疗 DES-ISR 可显著降低 1 年内 MI 发生率和 TLR 率,且该优势可持续至 3 年。在安全性方面,长期随访结果显示其超晚期支架血栓的发生率极低^[21]。此外,第二代 DES 植入后再狭窄的复发率明显低于其他治疗策略。一项针对再狭窄模式的临床随访研究表明,对于局灶性、弥漫性和闭塞性再狭窄的患者,重复植入 DES 能显著降低复发性再狭窄率和 TLR 率,相较于单纯球囊血管成形术(plain old balloon angioplasty, POBA)更具优势^[22]。因此,美国心脏病学会/美国心脏协会冠状动脉血运重建指南将重复 DES 植入治疗 ISR 列为 I A 类推荐^[13]。DES 能够提供持续且稳定的物理支撑,在某些 ISR 类型下特别适用,如边缘型、支架间隙型和支架断裂相关型 DES-ISR,以及单层 DES 伴弥漫性或完全性 NIH 和新生动脉粥样硬化等。

近年来,基于药物耐受性概念,研究者提出了“异源 DES”策略,即采用不同于原支架的抗增殖药物来治疗 ISR。这一策略有望克服对抗增殖药物的耐药性。然而,当前有关该策略的研究仍然有限且结论不一。例如,ISAR-DESIRE 2 研究未显示异源 DES 治疗西罗莫司 DES-ISR 方面具有显著优势,两种治疗策略在抗再狭窄疗效(如再狭窄率和 TLR 率)以及安全性(包括死亡、MI 和支架血栓形成率)方面差异均无显著性^[23]。相反,RIBS-III 研究则表明,异源 DES 可能带来更好的治疗效果。接受这一策略的患者在晚期造影参数(如最狭窄管腔直径、狭窄百分比和再狭窄率)方面均有显著改善,这些优越的影像学结果也转化为更好的临床预后,主要体现在 TLR 需求的减少^[24]。由于上述两项研究均为观察性研究,其结论的有效性会受到多种因素的影响,导致研究结果的偏差,因此,未来需高质量随机试验验证。

尽管 DES 在治疗上具有显著疗效,但也存在一些缺陷。随着支架金属层的增加,ISR 的复发率逐渐上升,这可能给后续治疗带来挑战。此外,在 ISR 中植入 DES 后,晚期主要不良心血管事件的发生率可能高于其他治疗方式^[25]。因此,在植入新的 DES 之前,必须确保对病变进行预处理,特别是解决原支架扩张不足的问题。对于已经存在两层支架的患者,应尽量避免增加第三层支架,此类患者更适

用 DCB 或冠状动脉旁路移植手术^[26]。

4.1.2 药物涂层球囊 由于 DCB 能够持续释放抗增殖药物且不需要永久植入,因而受到广泛青睐。欧洲心脏病学会/欧洲心胸外科协会以及日本循环器学会/日本心血管外科学会指南均推荐将 DCB 与 DES 并列作为管理 ISR 的首选策略^[12,14]。2023 年第四季度,美国食品药品监督管理局正式批准了 DCB 用于治疗 DES-ISR^[27]。对于多层支架、局灶性或小血管 ISR,或已植入支架且管腔直径达标但存在明显支架扩张不足的情况,应考虑使用 DCB。当二次植入 DES 可能覆盖主要分支血管影响侧支血流时,也应考虑使用 DCB。此外,对于高出血风险或无法耐受长期双联抗血小板治疗的患者,DCB 也是一个值得考虑的治疗选择。

多项涉及 ISR 患者的随机试验证实,DCB 的疗效和安全性显著优于 POBA。在 ISAR-DESIRE 3 研究中,DCB 组 6~8 个月直径狭窄百分比、1 年的主要不良心血管事件发生率以及 TLR 率均低于 POBA^[28]。最近的 10 年随访结果继续支持这一发现,与 POBA 相比,DCB 能降低首次和复发性 TLR 的需求^[29]。两项前瞻性单盲随机对照试验评估了 DCB 在治疗 DES-ISR 中的疗效,结果显示 DCB 组在 6 个月的冠状动脉造影随访中,其晚期腔内丢失率、再狭窄率、TLR 率及累积主要不良心血管事件发生率均低于 POBA 组。对于 DES-ISR 患者,DCB 提供了比传统 POBA 更好的临床和血管造影结果^[30-31]。最近在美国进行的 AGENT-IDE 研究(一项多中心随机对照试验)评估了 DCB 在治疗 DES-ISR 中的疗效,结果显示,DCB 在治疗 DES-ISR 方面优于 POBA,其植入后 1 年的靶病变失败率显著降低,且 TLR 率和靶血管 MI 发生率显著降低^[32]。这一结果促进了美国食品药品监督管理局批准 DCB 用于 ISR 的治疗。

近期,Simin Lee 报道了一种负载明胶-羟苯丙酸微凝胶(gelatin-hydroxyphenylpropionic acid microgels,GM)的依维莫司涂层球囊(everolimus-coated balloon,ECB)。GM-ECB 通过优化药物剂量和涂层厚度,展现了在目标区域持续递送药物的能力。体内药代动力学研究显示,GM-ECB 增强了药物转移效率,并且由于 GM 对药物的保护以及其与内皮的相互作用,增强了对抗血流快速清除的能力。在使用猪 ISR 模型进行的研究中,证实了 GM-ECB 具有良好的血管通畅性和安全性^[33]。

4.2 药物洗脱支架与药物涂层球囊的比较

在选择使用 DES 还是 DCB 治疗 DES-ISR 的问

题上,一直存在争议。随机试验的结果常受到患者基本情况、ISR 类型、设备选择、病变准备情况以及 IVI 结果的影响。ISAR-DESIRE 3 研究的 10 年随访结果显示,DCB 与 DES 在心源性死亡、靶血管 MI 和 TLR 率方面没有显著差异。然而,通过时变系数回归模型的分析发现,DES 组在前 5 年内观察到死亡率或 MI 风险的增加^[29]。此外,RIBS IV 试验比较了 DCB 与 DES 在 DES-ISR 患者中的治疗效果。三年的临床结果显示,尽管 DCB 组的 TLR 发生率略高于 DES 组,但差异无统计学意义,心源性死亡、MI 和支架血栓形成的发生率也没有显著差异^[32]。Kheifets 等^[34]研究发现,DEB 组的主要不良心血管事件发生率显著高于 DES 组,但两组在 1 年内的死亡率没有显著差异。因此,未来仍需进一步研究以评估 DCB 和 DES 在不同临床亚群和病变解剖结构中的效果。

4.3 支架内再狭窄的辅助治疗

尽管现有证据支持 DCB 与 DES 作为 ISR 治疗的最佳选择,但充分的病变预处理仍是 ISR 治疗成功的前提。下文将探讨一些在单独治疗中效果有限,但作为联合治疗的补充手段能协同提高血管再通成功率的治疗策略。

4.3.1 切割球囊和刻痕球囊 CB 是一种在常规球囊表面附着 3~4 个纵向刀片的装置,这些刀片能够纵向切开血管壁内的斑块,从而增强 DES 或 DCB 中药物的渗透效果。在较低的扩张压力下,CB 能够实现更有效的血管扩张,减少对血管壁的损伤,并有效降低血管的急性弹性回缩现象^[35]。SB 采用类似技术,其表面配备有螺旋状的镍钛诺丝,作为螺旋切割的边缘^[36]。ISAR-DESIRE 4 研究结果显示,对于 DES-ISR 患者,采用 SB 联合 DCB 的治疗策略相较于常规的 DCB 联合 POBA 的方案,能够显著降低再狭窄率和晚期腔内丢失率,从而显著提升 DCB 在 ISR 治疗中的效果^[37]。

4.3.2 血管内碎石术 血管内碎石术(intravascular lithotripsy,IVL)是一种创新的介入治疗技术。该技术通过装置内的冲击波发射器释放高能量声波,这些声波能够穿透血管壁,对钙化斑块施加冲击力,使其断裂和粉碎,从而降低斑块的硬度和体积,为后续的介入操作创造有利条件^[38]。尽管 IVL 在治疗原发性冠状动脉疾病方面已展现出良好的临床效果,但目前尚无随机试验评估其在 ISR 治疗中的效果^[39]。理论上,支架层和新生内膜的存在可能会降低声波的传递效率和治疗效果。然而,多个病例报告已证实 IVL 在 ISR 治疗中的可行性和潜在

疗效^[40-41]。

4.3.3 冠状动脉旋磨术 冠状动脉旋磨术 (rotational atherectomy, RA) 采用橄榄形金刚石旋磨头, 通过高速旋转将冠状动脉内的钙化斑块磨碎, 特别适用于严重钙化病变的治疗^[42]。对于弥漫性、严重阻塞性和复发性 ISR 病变, RA 能够有效消融 NIH 组织, 辅助支架充分扩张。尽管在处理严重钙化病变时, 可能会发生旋磨头嵌顿或血管穿孔等并发症, 但其总体发生率较低^[43]。因此, RA 被视为完成复杂和严重钙化病变 PCI 的关键预处理手段^[44]。

4.3.4 准分子激光冠状动脉消融术 准分子激光冠状动脉消融术 (excimer laser coronary angioplasty, ELCA) 是一种利用准分子激光产生的热效应和冲击波直接消融动脉内斑块的治疗技术^[45]。ELCA 被认为是一种有前景的治疗选择, 尤其适用于处理钙化病变、难以扩张的病变或弥漫性 ISR 等挑战性病变。He 等^[46]针对 ISR 患者的研究, 根据在 DCB 治疗前是否行 ELCA 将患者分为 ELCA+DCB 组和单纯 DCB 组, 并在术后 1 年进行临床随访。结果显示, ELCA+DCB 组的管腔增益显著大于 DCB 组, 且 1 年内 ELCA+DCB 组的 TLR 率也显著低于 DCB 组。然而, ELCA 治疗过程中存在冠状动脉穿孔和无复流现象等潜在风险, 因此在临床应用时应保持谨慎。

4.3.5 血管内近距离放射治疗 IVBT 是一种通过向病变部位释放局部 β 射线以抑制支架内 NIH 的治疗手段^[47]。目前, IVBT 被认为是治疗难治性 ISR 或双层 DES-ISR 的有效选择。研究表明, IVBT 能够显著降低多层支架再狭窄患者的主要不良心血管事件发生率^[48]。此外, IVBT 可根据病情需要重复进行, 通常每次治疗的间隔时间不少于 12 个月。然而, 由于 IVBT 可能延迟内皮化进程, 接受该治疗的患者术后需长期服用抗血小板治疗药物以预防血栓形成^[49]。

5 总结与展望

在 DES 时代, ISR 仍然是一个重要且具有挑战性的问题, 是导致支架失效的最常见原因之一, 占现代临床实践中所有 PCI 术的 5% ~ 10%。现有证据表明, DES 或 DCB 是大多数 ISR 病例的首选治疗方案。然而, DES 和 DCB 的选择应基于患者的临床特征、病变解剖特点及技术因素进行个体化评估。此外, 充分的病变预处理对于 ISR 治疗至关重要, 因此, 新兴治疗方法如 CB、SB、IVL、RA、ELCA 和 IVBT

在处理特定类型的 ISR 时可能具有潜在优势。未来仍需进一步研究以探索这些新兴疗法的有效性和安全性, 并拓展介入治疗 ISR 的策略体系。

近年来, 生物可吸收支架的应用以及更先进的 IVI 技术指导下的精准治疗策略, 在 ISR 的治疗中也取得了显著进展。更有研究指出, 从基因和细胞层面调控血管平滑肌细胞的增殖, 以期从源头预防 ISR 的发生。随着介入技术的不断进步和对冠状动脉病理生理机制理解的深化, ISR 的治疗手段将日趋多样化和个性化。未来的研究重点可能会聚焦于降低 ISR 发生率、提升治疗的长期预后以及最大限度减少治疗相关并发症等方面。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] BAJEU I T, NICULESCU A G, SCAFA-UDRIȘTE A, et al. In-stent restenosis: a comprehensive review[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(3): 1715.
- [3] GIACOPPO D, MAZZONE P M, CAPODANNO D. Current management of in-stent restenosis[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(8): 2377.
- [4] PARK S J, KANG S J, VIRMANI R, et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(23): 2051-2057.
- [5] BYRNE R A, JONER M, KASTRATI A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The andreas grüntzig lecture ESC 2014[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(47): 3320-3331.
- [6] DANGAS G D, CLAESSEN B E, CAIXETA A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(23): 1897-1907.
- [7] MEHRAN R, DANGAS G, ABIZAID A S, et al. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome[J]. *Circulation*, 1999, 100(18): 1872-1878.
- [8] 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.
- [9] PELLICCIA F, ZIMARINO M, NICCOLI G, et al. In-stent restenosis after percutaneous coronary intervention: emerging knowledge on biological pathways[J]. *Eur Heart J Open*, 2023, 3(5): oead083.
- [10] 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.
- [11] ZHANG D M, CHEN S L. Potential mechanisms of in-stent neointimal atherosclerotic plaque formation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(3): 388-393.
- [12] The Task Force on Myocardial Revascularization of the ESC and EACTS. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(2): 87-165.
- [13] LAWTON J S, TAMIS-HOLLAND J E, BANGALORE S, et al. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization; Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2022, 145(3): e4-e17.
- [14] NAKAMURA M, YAKU H, AKO J, et al. JCS/JSCVS 2018 guideline on revascularization of stable coronary artery disease[J]. *Circ J*, 2022, 86(3): 477-588.
- [15] KAWAI K, VIRMANI R, FINN A V. In-stent restenosis [J]. *Interv Cardiol Clin*, 2022, 11(4): 429-443.
- [16] 赵嘉伟, 吴天宇, 于波. 冠状动脉易损斑块的腔内影像学研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 363-368.
- ZHAO J W, WU T Y, YU B. Imaging advances in the coronary vulnerable plaque [J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 363-368.
- [17] SHAFIABADI HASSANI N, OGLIARI L C, VIEIRA DE OLIVEIRA SALERNO P R, et al. In-stent restenosis overview: from intravascular imaging to optimal percutaneous coronary intervention management[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2024, 60(4): 549.
- [18] KANG D Y, AHN J M, YUN S C, et al. Guiding intervention for complex coronary lesions by optical coherence tomography or intravascular ultrasound [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2024, 83(3): 401-413.
- [19] LOPEZ-PALOP R, PINAR E, LOZANO I, et al. Utility of the fractional flow reserve in the evaluation of angiographically moderate in-stent restenosis[J]. *Eur Heart J*, 2004, 25(22): 2040-2047.
- [20] GOEL R, SPIRITO A, GAO M, et al. Second-generation everolimus-eluting intracoronary stents: a comprehensive review of the clinical evidence[J]. *Future Cardiol*, 2024, 20(3): 103-116.
- [21] ALFONSO F, PÉREZ-VIZCAYNO M J, CUESTA J, et al. 3-Year clinical follow-up of the RIBS IV clinical trial: a prospective randomized study of drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents in patients with in-stent restenosis in coronary arteries previously treated with drug-eluting stents [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(10): 981-991.
- [22] TARIGAN T, SUKMADJA D, PRASIDDHA K C, et al. Comparative efficacy of drug-eluting balloon and drug-eluting stent for treatment of in-stent restenosis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pak Med Assoc*, 2024, 74(6(Supple)): S51-S56.
- [23] MEHILLI J, BYRNE R A, 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.
- [24] ALFONSO F, PÉREZ-VIZCAYNO M J, DUTARY J, et al. Implantation of a drug-eluting stent with a different drug (switch strategy) in patients with drug-eluting stent restenosis: results from a prospective multicenter study (RIBS III [restenosis intra-stent: balloon angioplasty versus drug-eluting stent]) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5(7): 728-737.
- [25] GIACOPPO D, ALVAREZ-COVARRUBIAS H A, KOCH T, et al. Coronary artery restenosis treatment with plain balloon, drug-coated balloon, or drug-eluting stent: 10-year outcomes of the ISAR-DESIRE 3 trial [J]. *Eur Heart J*, 2023, 44(15): 1343-1357.
- [26] BHOGAL S, HILL A P, MERDLER I, et al. Drug-coated balloons for coronary artery disease: an updated review with future perspectives [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2024, 69: 79-89.
- [27] Boston Scientific. Boston scientific receives FDA approval for the AGENT™ drug-coated balloon [EB/OL]. (2024-05-01) [2024-05-29]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/boston-scientific-receives-fda-approval-for-the-agent-drug-coated-balloon-302076861.html>.
- [28] BYRNE R A, NEUMANN F J, MEHILLI 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.
- [29] KOCH T, LENZ T, RHEUDE T, et al. Recurrent revascularization at 10 years after percutaneous treatment of drug-eluting stent restenosis [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2024, 17(1): 1-13.
- [30] YEH R W, BACHINSKY W, STOLER R, et al. Rationale and design of a randomized study comparing the agent drug coated balloon to plain old balloon angioplasty in patients with In-stent restenosis [J]. *Am Heart J*, 2021, 241: 101-107.
- [31] BASAVARAJAIAH S, MITOMO S, NAKAMURA S, et al. Long-term outcome following percutaneous intervention

- of intra-stent coronary occlusion and evaluating the different treatment modalities [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2021, 34: 100803.
- [32] YEH R W, SHLOFMITZ R, MOSES J, et al. Paclitaxel-coated balloon vs uncoated balloon for coronary in-stent restenosis: the AGENT IDE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 331(12): 1015-1024.
- [33] LEE S, YOON C H, OH D H, et al. Gelatin microgel-coated balloon catheter with enhanced delivery of everolimus for long-term vascular patency [J]. *Acta Biomater*, 2024, 173: 314-324.
- [34] KHEIFETS M, RAHAT O, BENTAL T, et al. Outcomes of drug eluting balloons for in-stent restenosis: large cohort analysis and single center clinical experience [J]. *Can J Cardiol*, 2024, 40(7): 1250-1257.
- [35] ZHENG Y C, LEE W C, FANG H Y, et al. Cutting balloon combined with drug-coated balloon angioplasty for the treatment of in-stent restenosis [J]. *Int Heart J*, 2021, 62(6): 1213-1220.
- [36] LAZAR F L, IELASI A, CORTESE B. Safety and efficacy of systematic lesion preparation with a novel generation scoring balloon in complex percutaneous interventions; results from a prospective registry [J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2022, 70(6): 689-696.
- [37] KUFNER S, JONER M, SCHNEIDER S, et al. Neointimal modification with scoring balloon and efficacy of drug-coated balloon therapy in patients with restenosis in drug-eluting coronary stents: a randomized controlled trial [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(13): 1332-1340.
- [38] WAÑHA W, TOMANIAK M, WAŃCZURA P, et al. Intravascular lithotripsy for the treatment of stent under-expansion: the multicenter IVL-DRAGON registry [J]. *J Clin Med*, 2022, 11(7): 1779.
- [39] HILL J M, KEREIAKES D J, SHLOFMITZ R A, et al. Intravascular lithotripsy for treatment of severely calcified coronary artery disease [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(22): 2635-2646.
- [40] THANDRA A, BETTS L, AGGARWAL G, et al. Intravascular lithotripsy for acute stent under-expansion and in-stent restenosis: a case series [J]. *Curr Probl Cardiol*, 2023, 48(2): 101511.
- [41] FARHAT H, KUZEMCZAK M, DUREL N, et al. Rotational atherectomy versus intravascular lithotripsy for calcified in-stent restenosis: a single-center study with 1-year follow-up [J]. *Am J Cardiol*, 2023, 205: 413-419.
- [42] YASUMURA K, UEYAMA H, JEFFREY S, et al. Rotational atherectomy for the management of undilatable in-stent restenosis with single or multiple stent layers [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2022, 34: 32-37.
- [43] CIOPPA A, LEONE A, PUCCIARELLI A, et al. Combined therapy with rotational atherectomy and drug coated balloon for superficial femoral artery in-stent restenosis: safety, efficacy, and two-year results of a single center experience [J]. *Minerva Cardiol Angiol*, 2023, 71(5): 599-605.
- [44] SHAH M, NAJAM O, BHINDI R, et al. Calcium modification techniques in complex percutaneous coronary intervention [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(5): e009870.
- [45] 丁澍, 李璇, 袁伟, 等. 单中心准分子激光冠状动脉消融术治疗复杂冠状动脉病变的安全性和有效性分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2022, 30(6): 513-516.
- DING S, LI X, YUAN W, et al. Safety and efficacy of single center excimer laser coronary atherectomy in the treatment of complex coronary artery diseases [J]. *Chin J Arterioscler*, 2022, 30(6): 513-516.
- [46] HE P, CHEN H, YANG J, et al. Excimer laser coronary angioplasty combined with drug-coated balloon in the treatment of in-stent restenosis [J]. *Lasers Surg Med*, 2024, 56(5): 474-484.
- [47] KHATTAB M H, SHERRY A D, BARKER C M. The birth, decline, and contemporary re-emergence of endovascular brachytherapy for prevention of in-stent restenosis [J]. *Brachytherapy*, 2021, 20(2): 485-493.
- [48] GIUSTINO G, COLOMBO A, CAMAJ A, et al. Coronary in-stent restenosis: JACC state-of-the-art review [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(4): 348-372.
- [49] VARGHESE M J, BHATHEJA S, BABER U, et al. Intravascular brachytherapy for the management of repeated multimetal-layered drug-eluting coronary stent restenosis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2018, 11(10): e006832.

(此文编辑 王颖)