

综述

冠状动脉药物洗脱支架置入术后支架内再狭窄的临床研究进展

陈劲松, 陈韵岱

解放军总医院 心血管内科, 北京 100853

摘要: 药物洗脱支架虽然很大程度上降低了再狭窄的发生率, 但仍有部分患者在随访期间发生再狭窄, 甚至需要再次干预病变血管。目前关于药物洗脱支架置入术后再狭窄的临床研究主要集中在预测因素、治疗上, 本文就相关临床研究的最新进展作一综述。

关键词: 药物洗脱支架; 支架内再狭窄; 临床研究; 进展

中图分类号: R 541.4 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2014)03-0292-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2014.03.028

网络出版时间: 2013-11-28 17:04

网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20131128.1704.005.html>

Advances in restenosis after drug-eluting stent implantation in coronary artery

CHEN Jin-song, CHEN Yun-dai

Department of Cardiology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: CHEN Yun-dai. Email: cyundai@medmail.com.cn

Abstract: Drug-eluting stent (DES) can greatly decrease the incidence of restenosis, but restenosis still occurs in some patients after DES implantation, thus needing target lesion revascularization (TLR). Clinical studies at present are focused on the prediction and treatment of restenosis after DES implantation. Following is a review of its update advances.

Key words: drug-eluting stent; in-stent restenosis; clinical study; progress

支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)是指在所置入的支架部位血管再次狭窄, 是冠状动脉支架置入术后中远期主要并发症之一, 为目前介入心脏病学研究的重点和难点;同时, 目前药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)在临床上使用越来越广泛, DES置入术后的ISR(DES-ISR)逐渐成为研究关注的焦点。本文就目前关于DES-ISR临床研究的最新进展作一综述。

1 支架内再狭窄的概念与分型

目前的研究中关于ISR的概念分为两种:一种是影像学ISR, 是指在支架置入术后随访期间复查冠脉造影时发现支架部位血管狭窄超过50%, 而不论是否有缺血症状;另一种是临床意义上的ISR, 是指有缺血证据且支架部位血管狭窄超过50%, 或虽没有缺血证据, 但因管腔减小超过75%而需要进行靶病变再血管化(target lesion revascularization, TLR)的狭窄^[1]。早期的研究多倾向于使用随访期间复查冠脉造影定义ISR。近年来随着术后管理的进展, 随访期间进行复查冠脉造影的病例减少, 越来越多的研究倾向于采用更具临床意义ISR的概念。关于ISR的分型, 目前依然沿

用Mehran根据造影图像等提出的方案:1型为局限型(狭窄长度 < 10 mm), 2型为弥漫型(狭窄长度 > 10 mm), 3型为内膜增殖超出支架边缘, 4型为支架部位管腔完全闭塞^[2-3]。其中以1型最为常见, 在首次诊断的DES-ISR中, 大约有超过60%为1型, 其次是2型, 大约占总数的1/4。

2 药物洗脱支架内再狭窄的发生率

DES-ISR的发生率很大程度上与随访的时间、ISR的定义以及病例选择、术后管理有关, 因此各个研究的结果存在较大的差异。在初期的两个DES研究中, ISR在DES置入术后8个月和9个月的发生率分别为3.2%和7.9%^[4-5]。随着DES的使用范围扩大, DES-ISR略微增长。在比较紫杉醇和雷帕霉素洗脱支架的一项研究中, 8个月随访DES-ISR的检出率分别为11.1%和9.6%^[6]。同期在一项比较紫杉醇和雷帕霉素治疗管腔直径 < 2.8 mm冠脉的研究中, 再狭窄发生率分别为19.0%和11.4%^[7]。其后, 随着术后药物治疗方案的进一步合理化、介入操作技术的进步, DES-ISR的发生率有所下降^[8]。

3 药物洗脱支架内再狭窄的预测因素

目前关于DES-ISR的相关预测因素研究较多, 甚至建立了预测模型。总的来说, 这些预测因素可以分为几个方面:患者因素:包括人口学因素和检测指标, 前者包括年龄、性别、高血压、肾功能不全、糖尿病、急性冠脉综合征, 后者包括血清C-反应蛋白水平、脑利钠肽水平等;病变因素:包括左主干病变、长病变、迂曲病变、病变部位血管细小、钙化病变以及弥漫性病变、桥血管等;技术方面因

收稿日期: 2013-10-25

基金项目: 国家科技支撑计划(2009BAI86B04); 总后勤部保健专项课题(13BJZ49); 解放军总医院博士研究生创新基金(12BCZ07)

Supported by the National Key Technology R&D Program(2009BAI86B04); PLA General Logistics Department Funds For Health Care(13BJZ49)

作者简介: 陈劲松, 男, 在读博士, 主治医师。研究方向: 冠心病介入。Email: cjsong001@sina.com

通信作者: 陈韵岱, 女, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主任。Email: cyundai@medmail.com.cn

素:包括未使用血管内超声引导的PCI、多个支架置入、长支架等^[9-11]。进一步分析发现,如果支架长度短于球囊扩张的病变长度,在支架未覆盖的区域容易发生ISR,同时,如果两个支架之间仍有残留粥样斑块,该处也容易发生ISR^[12]。以上这些研究基本上都是在随访期间采用造影复查而诊断的DES-ISR,也就是前面所说的影像学再狭窄。事实上,这些再狭窄发生的时间与速度可能存在较大的差异,部分再狭窄可能长期处于稳定状态,没有明显的临床意义。

对于有临床意义的再狭窄,Stolker等^[1]在一项关于真实世界中DES-ISR的研究进行了大样本分析。该研究纳入EVENT注册研究(药物洗脱支架与缺血事件评估研究)中接受DES置入的8 829例患者数据,其中2/3病例用于分析预测因素并建立评分模型,1/3病例用于验证。在该研究中,再狭窄是指需要再血管化的ISR。结果发现,1年随访中DES-ISR的发生率为4.2%,当排除支架内血栓和早期机械并发症以后,DES-ISR的发生率为3.6%,大大低于影像学ISR的检出率,说明在一定时间范围内,相当数量的ISR没有明显的临床意义。进一步分析发现,年龄<60岁、PCI史、无保护的左主干PCI、大隐静脉桥血管PCI、支架最小直径 ≤ 2.5 mm以及支架总长度 ≥ 40 mm等是DES-ISR的预测因素;由此建立的评分模型显示,当评分为0时ISR的发生率为2.2%,而当评分 ≥ 5 时ISR的发生率明显升高至7.5%。在另外一项针对糖尿病患者DES置入术后2年ISR的研究中,作者发现糖尿病患者DES置入术后2年内ISR的发生率为7.1%,多因素回归分析发现多支病变、弥漫病变、肾小球滤过率 < 60 ml/(min \cdot 1.73 m²)、吸烟、年龄 < 60 岁以及糖化血红蛋白 $\geq 6.3\%$ 等是ISR的预测因素。因此,人群不同其DES置入术后发生ISR的危险因素也可能不同。

事实上,上述这些研究数据多来源于早期的病例资料,而近几年PCI术后药物治疗有了进一步的进展,强化降脂治疗、新的抗血小板药物等,都有可能影响DES-ISR的发生,相关的研究目前也在逐步开展,相信会有不同的结果。

4 药物洗脱支架内再狭窄的治疗

4.1 药物洗脱球囊(drug eluting balloon, DEB) 设计研发药物洗脱球囊是因为研究者发现,药物洗脱支架治疗失败与留在血管内的金属及表层聚合物有很大关系,它们可能诱发了新生动脉粥样硬化、导致血栓形成^[13]。与DES相比,DEB在扩张的同时向内膜快速释放高浓度的抗增生药物(紫杉醇吸收快、在局部停留时间长,因此,目前DEB均选用紫杉醇涂层),由于不需要置入支架,因此也不需要长期的双联抗血小板药物治疗。DEB开发之初现用于治疗金属裸支架术后再狭窄(BMS-ISR),6个月随访时的冠脉造影显示单纯球囊扩张组再次ISR发生率为43%,而DEB组再次ISR的发生率为5%($P=0.002$);12个月随访时显示单纯球囊扩张组的主要不良心血管事件(major adverse cardiac events, MACE)发生率为31%,而DEB组的MACE发生率为4%($P=0.01$)。进一步的5年长期随访显示,DEB治疗组的MACE发生率明显低于对照组(27.8% vs 59.3, $P=0.009$)^[14-15]。其后的PEPCAD试验II期也有类似的结果^[16]。随后,DEB被用于

治疗DES-ISR,6个月随访冠脉造影显示,DEB组DES内晚期管腔丢失明显轻于单纯球囊扩张组[(0.18 \pm 0.45) mm vs (0.72 \pm 0.55) mm; $P=0.001$],DEB组再次ISR和TLR的发生率均明显降低(8.7% vs 62.5%; $P=0.000$ 1; 4.3% vs 41.7%; $P=0.003$)^[17]。以后的多个研究都有类似的结果^[18-19]。2013年Lancet发布了最新的ISAR-DESIRE 3研究结果,该研究比较了DEB、紫杉醇洗脱支架(paclitaxel-eluting stent, PES)以及单纯球囊扩张三种方式治疗DES-ISR的优劣^[20]。该研究纳入402例患者,随访6~8个月,观察随访结束时的再狭窄程度(按管腔直径计算),其中338例完成随访,结果显示对于降低再次ISR,DEB组并不劣于PES组,且均优于单纯球囊扩张组;而各组之间的MACE(死亡、心肌梗死、靶病变血栓)发生率没有明显差别。另外一项大样本回顾性分析也支持DEB可以作为治疗DES-ISR的合理选择^[21]。

4.2 药物洗脱支架 早期的研究已经明确再次置入DES是治疗DES-ISR的合理选择,以后的研究主要是比较选用何种DES更为合理。RIBS III研究旨在比较不同类DES与裸金属支架(bare metal stent, BMS)、单纯球囊扩张以及同类DES处理DES-ISR的优劣,9个月随访冠脉造影显示,不同类DES组的最小管腔直径更大、再次ISR的发生率更低、晚期管腔丢失相对更轻^[22]。最新的一项回顾性研究也有类似的结果,作者发现采用不同类的DES能进一步降低22个月随访期间TLR的可能性^[23]。但是,也有不同的研究结果。两项回顾性研究比较了再次置入同类的DES与不同类的DES对DES-ISR的疗效,分别随访1年和2年,结果发现随访期间TLR的发生率在两组之间差异并没有统计学意义^[24-25];一项前瞻性随机研究比较了西罗莫司洗脱支架(sirolimus-eluting stent, SES)和PES治疗SES置入术后ISR的疗效,随访1年,结果发现SES组与PES组再次ISR的检出率分别为16.6%和14.6%,两组比较差异仍无统计学意义($P=0.52$)^[26]。最近的一项临床试验旨在探讨根据ISR类型来选择治疗DES-ISR的最佳策略,研究人员对比了二代DES(EES和SES)治疗DES-ISR的优劣,结果发现MACE(死亡、心肌梗死和TLR)的复合发生率在两组之间差异无统计学意义(EES 8.8% vs SES 9.6%, $P > 0.99$)^[27]。近期这两项研究是前瞻性、随机对照研究,更具有说服力,所以,目前更多的研究者认为是否选用与原来DES同类的DES来处理DES-ISR并不重要,关键还要看ISR的类型,对于局限型的DES-ISR,置入SES即可,若是弥漫型的DES-ISR,则SES和EES均可^[3,27]。

4.3 冠状动脉旁路移植术 随着冠状动脉介入技术及相关支架、球囊以及药物的快速发展,目前接受冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)的患者越来越少。几项大型的随机对照试验结果显示,对于某些患者,采用CABG会有更好的远期效果,病例的选择可以参照SYNTAX评分^[28]。最新的一项关于SES置入术后ISR的治疗研究结果显示,与单纯球囊扩张或再次置入支架比较,随访期间CABG组再次ISR的检出率以及MACE发生率要明显低于非CABG组^[29]。该研究提示,对于某些高危患者,

CABG 治疗 SES 术后再狭窄的疗效更为确切和安全, 而不是一味地进行介入治疗。

4.4 其他治疗方式 多个研究表明, 对于 DES-ISR, DEB 或再次置入 DES 要优于单纯的球囊扩张, 但切割球囊却没有显示出更好的结果, 甚至在个别研究中, 切割球囊治疗 DES-ISR 术后的再次 ISR 发生率明显高于再次置入 SES^[27]。一些研究观察了血管内放射治疗再狭窄的效果, 初步的研究显示 12 个月随访期间 TLR 的发生率为 11%, MACE 发生率为 26%^[30]。另一项研究中, 血管内放射治疗与单纯球囊扩张和再次置入 DES 比较, 1 年内的 TLR 发生率无显著差异 (14.1% vs 14.6% vs 10.3%)^[31]。还有其他一些小样本的研究也支持血管内放射治疗可以作为处理 DES-ISR 的合理选择^[32]。不过, 由于血管内放射治疗对导管室的条件要求更高, 因此, 该项技术应用并不广泛。

5 展望

就目前来看, 虽然 DES 显著降低了 ISR 的发生率, 但由于 DES 的广泛使用, 发生 ISR 的病例数呈明显增长趋势 (我科粗略统计的数据显示诊断 DES-ISR 的数量在 2009 - 2012 年分别为 32 例、45 例、83 例、102 例), 因此值得进一步深入研究。将来的研究重点应当关注: 如何识别 DES-ISR 高危患者 (有没有更为可靠的生物标记物可以预测 DES-ISR)? 如何有效通过药物干预及生活方式的调节预防 DES-ISR (强化降脂治疗、强化抗血小板治疗是否有益)? 哪种治疗方式更为合理有效? 另外, 生物可降解支架逐渐用于临床, 是否可用于 DES-ISR 的治疗, 也是值得期待的。

参考文献

- 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.
- 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.
- Cosgrave J, Melzi G, Biondi-Zoccai GG, et al. Drug-eluting stent restenosis: the pattern predicts the outcome [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47 (12): 2399-2404.
- Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349 (14): 1315-1323.
- Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350 (3): 221-231.
- Morice MC, Colombo A, Meier B, et al. Sirolimus- vs paclitaxel-eluting stents in de novo coronary artery lesions: the REALITY trial: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2006, 295 (8): 895-904.
- Mehilli J, Dibra A, Kastrati A, et al. Randomized trial of paclitaxel- and sirolimus-eluting stents in small coronary vessels [J]. *Eur Heart J*, 2006, 27 (3): 260-266.
- Lee SW, Ahn JM, Han S, et al. Differential impact of cilostazol on restenosis according to implanted stent type (from a pooled analysis of three DECLARE randomized trials) [J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112 (9): 1328-1334.
- Dangas GD, Claessen BE, Caixeta A, et al. In-stent restenosis in the drug-eluting stent era [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56 (23): 1897-1907.
- Lee CW, Park DW, Lee BK, et al. Predictors of restenosis after placement of drug-eluting stents in one or more coronary arteries [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 97 (4): 506-511.
- Rathore S, Terashima M, Katoh O, et al. Predictors of angiographic restenosis after drug eluting stents in the coronary arteries: contemporary practice in real world patients [J]. *EuroIntervention*, 2009, 5 (3): 349-354.
- Kastrati A, Dibra A, Mehilli J, et al. Predictive factors of restenosis after coronary implantation of sirolimus- or paclitaxel-eluting stents [J]. *Circulation*, 2006, 113 (19): 2293-2300.
- Park SJ, Kang SJ, 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.
- Scheller B, Hehrlein C, Bocksch 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.
- Scheller B, Clever YP, Kelsch B, et al. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5 (3): 323-330.
- 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.
- 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.
- Stella PR, Belkacemi A, Waksman R, et al. The valentines trial: results of the first one week worldwide multicentre enrolment trial, evaluating the real world usage of the second Generation DIOR paclitaxel drug-eluting balloon for in-stent restenosis treatment [J]. *EuroIntervention*, 2011, 7 (6): 705-710.
- Dhakam S, Jafferani A, Ahmed H, et al. Safety and efficacy of drug-eluting balloons in the treatment of drug-eluting in-stent restenosis: experience of a tertiary care hospital [J]. *J Invasive Cardiol*, 2012, 24 (7): 335-338.
- Byrne RA, Neumann FJ, 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.
- Schwalm T, Carlsson J, Meissner A, et al. Current treatment and outcome of coronary in-stent restenosis in Sweden: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR) [J]. *EuroIntervention*, 2013, 9 (5): 564-572.
- Alfonso F, Pérez-Vizcayno MJ, 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.
- Freixa X, Almasood AS, Khan SQ, et al. Choice of stent and outcomes after treatment of drug-eluting stent restenosis in highly complex lesions [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81 (1): E16-E22.
- 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.

-
- 25 Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, et al. Long-term outcomes after management of restenosis or thrombosis of drug-eluting stents [J] . J Am Coll Cardiol, 2007, 49 (2) : 181-184.
- 26 Garg S, Smith K, Torguson R, et al. Treatment of drug-eluting stent restenosis with the same versus different drug-eluting stent [J] . Catheter Cardiovasc Interv, 2007, 70 (1) : 9-14.
- 27 Song HG, Park DW, Kim YH, et al. Randomized trial of optimal treatment strategies for in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation [J] . J Am Coll Cardiol, 2012, 59 (12) : 1093-1100.
- 28 Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients : development and validation of SYNTAX score II [J] . Lancet, 2013, 381 (9867) : 639-650.
- 29 Ishikawa K, Aoyama Y, Kato K, et al. Treatment of sirolimus-eluting stent restenosis : additional stent, balloon angioplasty, and coronary artery bypass graft [J] . J Card Surg, 2013, 28 (2) : 97-101.
- 30 Bonello L, Kaneshige K, De Labriolle A, et al. Vascular brachytherapy for patients with drug-eluting stent restenosis [J] . J Interv Cardiol, 2008, 21 (6) : 528-534.
- 31 Maluenda G, Ben-Dor I, Gaglia MA, et al. Clinical outcomes and treatment after drug-eluting stent failure : the absence of traditional risk factors for in-stent restenosis [J] . Circ Cardiovasc Interv, 2012, 5 (1) : 12-19.
- 32 Torguson R, Sabate M, Deible R, et al. Intravascular brachytherapy versus drug-eluting stents for the treatment of patients with drug-eluting stent restenosis [J] . Am J Cardiol, 2006, 98 (10) : 1340-1344.