

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.03.019

## 冠状动脉支架内再狭窄的影响因素

霍兰英<sup>1</sup> 综述 纪翠玲<sup>2</sup> 审校<sup>1</sup> 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁医学院附属医院心血管内科, 济宁 272029)

**摘要** 经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD)的有效治疗手段。然而支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)的发生严重影响了患者术后的远期疗效和预后,ISR仍是冠脉介入术后长期预后不佳的主要原因。本文主要对ISR的影响因素进行综述,以期为ISR的预防和治疗提供新思路。

**关键词** 冠状动脉粥样硬化性心脏病;经皮冠状动脉介入术;支架内再狭窄;影响因素

**中图分类号**:R541.4 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2025)06-279-04

### Advances in the study of factors affecting in-stent restenosis in coronary arteries

HUO Lanying<sup>1</sup>, JI Cuiling<sup>2</sup><sup>1</sup>Affiliated Hospital of Jining Medical University(School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;<sup>2</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

**Abstract**: Percutaneous coronary intervention (PCI) is an effective treatment for coronary atherosclerotic heart disease (CHD). However, the occurrence of in-stent restenosis (ISR) seriously affects the long-term outcome and prognosis of patients after surgery, and ISR is still the main reason for the poor long-term prognosis after coronary intervention. This article focuses on the review of the influencing factors of ISR, with a view to providing new ideas for the prevention and treatment of stent restenosis.

**Keywords**: Coronary atherosclerotic heart disease; Percutaneous coronary intervention; In-stent restenosis; Influencing factor

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease, CHD),作为全球范围内导致死亡和残疾的主要原因之一,其发病率和死亡率一直居高不下。经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)作为CHD的有效治疗手段。自问世以来,已在全球范围内得到广泛应用,挽救了无数患者的生命。尽管PCI技术不断进步,但支架材料与设计日益优化,支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)仍然是影响患者术后远期疗效和预后的主要问题。据全球流行病学数据显示,ISR的发生率在裸金属支架(bare metal bracket, BMS)时代高达30%,即使在药物洗脱支架(drug eluting stents, DES)广泛应用后,ISR的发生率虽然有所下降,但在术后4年时仍可达7%<sup>[1]</sup>。数据表明,尽管DES的引入显著降低了ISR的发生率,但由于PCI手术量的持续增加,ISR的绝对数量仍然庞大,对患者的生

活质量和预后构成严重威胁。因此,深入研究ISR的病理生理机制及影响因素,探索有效的预防和治疗策略,对于改善PCI术后患者的远期疗效和预后具有重要意义。

## 1 冠状动脉 ISR

ISR是指在后续血管造影术中,支架区域内或直接邻近支架区域的动脉管腔再狭窄 $\geq 50\%$ 。经典动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成,从早期脂质渗入内膜下,到炎症细胞浸润,血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells, VSMC)迁移,最后进展为血栓形成,这一过程需要10余年至更久。而ISR发病迅速,在数月至数年内即可出现斑块破裂事件。支架植入后ISR的机制尚未完全阐明,其公认的主要机制包括:血管炎症及平滑肌增殖迁移,新生内膜增生(neointimal hyperplasia, NIH)及新AS形成<sup>[2]</sup>。

## 2 病理生理机制

### 2.1 血管炎症及平滑肌增殖迁移

多种因素参与平滑肌细胞的增殖与迁移,包括生长因

[基金项目]山东省中医药科技项目(2021M158);济宁市重点研发计划项目(2023YXNS202)

[通信作者]纪翠玲, Email: jicuilong0910@163.com

子、细胞外基质的成分及其变化、机械应力以及局部炎症环境。这些因素通过不同信号通路共同调节平滑肌的行为,促进 ISR 过程中的增殖与迁移。血管炎症涉及多种细胞类型间的复杂作用,包括促炎标志物、细胞因子、趋化因子和细胞黏附分子的表达。PCI 术后,支架置入导致内皮细胞剥脱,引发炎症反应,促炎细胞因子由循环单核细胞分泌并激活剩余的内皮细胞,进而吸引更多单核细胞至损伤部位,并通过巨噬细胞-1 抗原 (macrophage-1 antigen, Mac-1)/淋巴细胞功能相关抗原-1 (lymphocyte function-associated antigen-1, LFA-1) 与细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 的相互作用附着于内皮。活化的内皮细胞表达 NF- $\kappa$ B, 下调一氧化氮 (NO) 产生, 与其他因素共同作用, 激活平滑肌细胞并促使其转变为高度增殖和迁移表型, 导致新生内膜增生和再狭窄。晚期 (约 1~2 年), 新 AS 形成, 巨噬细胞吸收氧化的低密度脂蛋白 (oxidized, ox-LDL) 形成泡沫细胞, 促进 AS 斑块的发展。

随后, 内皮细胞 (endothelial cells, EC) 会上调细胞黏附分子 (cellular adhesion molecules, CAM) 的表达, 包括 ICAM-1、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1) 和 E-选择素, 其中 P-选择素从韦伯-帕拉德小体 (Weibel-Palade body) 转移到 EC 膜上<sup>[3]</sup>。这一过程启动了持续的炎症反应, 从而将单核细胞募集到损伤部位。单核细胞通过 Mac-1、LFA-1 与 ICAM-1 的相互作用牢固附着于 EC<sup>[4]</sup>。PCI 术后, 中性粒细胞中 Mac-1 表达水平较高与晚期管腔丢失和新生内膜增生导致的再狭窄风险增加相关。Mac-1、LFA-1 与 ICAM-1 的相互作用促进单核细胞跨内皮迁移到周围组织中, 这是炎症过程中的关键步骤, 是 ISR 的驱动因素之一<sup>[5]</sup>。

## 2.2 新生内膜增生

PCI 术后 3~6 个月新生内膜增生是 ISR 的主要机制之一<sup>[6]</sup>, 支架置入导致 EC 剥脱, 引发炎症反应, 释放信号分子至周围组织, 引起平滑肌细胞转化、单核细胞内膜下迁移、内皮损伤和成纤维细胞迁移, 最终导致新生内膜增生。这种增生与血管损伤引发的炎症密切相关, 导致血管增厚、支架通畅性降低和总管腔直径减小, 进而引发再狭窄<sup>[7]</sup>。

## 2.3 新 AS 形成

新生 AS 被证实为 ISR 的核心病理表型, 其特征表现为泡沫巨噬细胞介导的脂质代谢失衡、动态钙化结节形成及坏死核心异质性扩张<sup>[8]</sup>。研究揭示, 支架植入引发的血流扰动可导致内皮紧密连接复合体 (如 ZO-1/Claudin-5) 表达下调伴随前列环素合成酶活性抑制及内皮型一氧化氮合酶磷酸化障碍, 形成促栓-促炎级联微环境<sup>[9]</sup>。支架段内皮糖萼损伤与内皮-间质转化表型转换协同驱动脂蛋白渗透性增加, 单核细胞募集指数升高, 最终导致新生斑块快速进展<sup>[10]</sup>。

## 3 影响因素

### 3.1 遗传因素

ISR 与多种遗传因素相关。特定基因的多态性 (如血小板糖蛋白 III a 和 P2Y<sub>12</sub> 受体) 与 ISR 风险显著关联<sup>[11]</sup>。具有遗传倾向的个体对支架释放的药物的耐药性更为显著。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等位基因和基因型频率的差异也与 ISR 风险相关<sup>[12]</sup>。遗传因素主要通过影响血管壁的结构和功能、药物的代谢和反应等影响 ISR。例如, 特定基因的多态性可能导致个体对支架释放的药物反应不同, 从而增加 ISR 的风险。了解遗传因素与 ISR 的关系有助于识别高风险患者, 并为个性化治疗提供依据。尽管目前还不能通过改变遗传因素来预防 ISR, 但针对具有遗传倾向的个体, 可以优化药物治疗方案, 如选择更敏感的药物或调整剂量。

### 3.2 患者因素

患者因素包括个人因素和基础疾病。人口学参数在 ISR 中的致病权重仍存争议, 队列研究显示年龄增长与 ISR 风险呈正相关, 可能与年龄相关的内皮祖细胞修复功能下降相关, 但性别特异性风险尚未达成共识。代谢综合征组分分析表明, BMI 在多元回归模型中未显示独立预测价值<sup>[13]</sup>。而吸烟累积暴露指数 (包·年) 与 ISR 风险显著相关, 其机制涉及尼古丁诱导的血管平滑肌细胞表观遗传重编程。乙醇暴露与 ISR 存在潜在剂量效应关系, 但其直接病理作用仍需通过代谢组学-影像学联合研究阐明<sup>[14]</sup>。

高血压、糖尿病、慢性肾脏病和自身免疫性疾病 (auto-immune disease, AID) 等基础疾病均为 ISR 的危险因素。加强支架置入患者的血压、血糖管理以及针对 AID 的治疗对于降低 ISR 发生率至关重要。通过精准调控支架置入患者的血流动力学稳态及代谢稳态, 结合靶向动脉内膜修复的生物治疗, 可显著抑制炎症信号通路活化, 使 ISR 相对风险降低, 为 ISR 精准防治提供新范式。此外, 睡眠呼吸暂停低通气综合征等慢性缺血缺氧性疾病也可能与 ISR 相关<sup>[15]</sup>。加强支架置入患者的血压、血糖管理, 针对 AID 的治疗, 以及戒烟限酒等生活方式干预均可有效降低 ISR 的发生率。

### 3.3 生物学因素

与 ISR 强相关的血清指标包括低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、糖化血红蛋白变异性、脂蛋白 (a) 和尿酸水平等, 均与 ISR 的发生率呈正相关。此外, 转移相关肺腺癌转录物-1 (MALAT-1)、N-末端脑钠素原 (NT-proBNP) 和高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 等生物标志物也被证明是 ISR 的独立危险因素。心外膜脂肪 (EAT) 厚度、支架周围的脂肪衰减指数 (FAI) 以及血清总胆红素等指标也与 ISR 的发生发展相关。心外膜脂肪 (epicardial adipose tissue, EAT) 厚度定义为心肌与脏层心包之间的无回声区。近年来, 高甘油三酯和高葡萄糖指数 (TyG)、血浆致 AS 指数 (AIP) 等新型生物标志物与心血管疾病风险增加有关, 但与 ISR 的具体相关性尚待深入研究。此外, 中性粒细胞与淋巴细胞比值、红细胞分布宽度、D-二聚体、胱抑素、肌酐清除率、纤维蛋白

原、血小板计数等血清因素也与 ISR 相关<sup>[16]</sup>。这些生物学因素为 ISR 的预测和诊断提供了新的手段。通过调整饮食、药物治疗和生活方式干预等手段来降低这些生物学指标的水平,从而预防 ISR 的发生。

### 3.4 病变因素

在心血管介入治疗中 ISR 的发生受多种解剖因素影响,包括血管尺寸大小、冠状动脉狭窄的位置、病变特征、局部剪切应力等。小血管支架置入可能导致术后最小管腔面积减小、血管损伤及反弹程度增加。分叉病变和钙化病变同样可以增加 ISR 的发生风险,其病理机制主要涉及支架扩张不全及贴壁不完整等问题<sup>[17]</sup>。针对这类复杂病变特征,临床实践中选择性应用冠脉旋磨术、准分子激光消融技术或血管内碎石装置等新型辅助手段,有助于实现更理想的支架植入效果,从而提升临床治疗效果。

### 3.5 支架及手术相关参数

支架相关参数在 ISR 的发生发展中具有重要影响作用,主要涵盖材质属性与结构设计特征,如金属支柱厚度、结构完整性异常、置入数量及覆盖范围等。较薄的支架支柱较少引起新内膜增生,但在某些情况下(如慢性完全闭塞)可能导致更严重的血管内皮细胞增生。支架断裂可影响局部药物递送并导致平台支撑的丧失。导致 ISR 的手术因素包括支架未充分扩张、支架贴壁不良和支架间隙等<sup>[18]</sup>。支架尺寸不足或置入过程中病变准备不良是支架膨胀不足的主要原因,而支架贴壁不良则通常发生在支架尺寸过小或动脉有显著扭曲的情况下。支架间隙使冠状病变区域未受到药物抑制和局部机械支撑,从而增加了 ISR 的风险。选择合适的支架类型和手术策略对于预防 ISR 至关重要。确保支架充分扩张、贴壁良好,并避免支架间隙的出现。对于复杂病变,可能需要使用更先进的支架或手术技术。建立支架间距与重叠区域的最优匹配模式以降低 ISR 发生率,已成为血管介入领域亟待解决的关键科学问题<sup>[19]</sup>。通过精准调控支架空间分布特征,可能实现血管愈合微环境的重塑及血流动力学参数的优化,从而为抑制再狭窄病理进程提供新的干预策略。

### 3.6 药物因素

冠心病患者在接受 PCI 后,药物治疗策略成为重要关注点。根据《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》推荐,术后应及早应用他汀类、抗凝及抗血小板药物。PCI 术后 2 年内,停用阿司匹林和他汀类药物可能是 ISR 的危险因素<sup>[20]</sup>。相关荟萃分析报道,随着维生素 K 拮抗剂抗血栓治疗质量的提高,ISR 发生的风险降低<sup>[21]</sup>。对于糖尿病患者,二甲双胍和阿托伐他汀等降糖药物和降脂药物的使用可降低 ISR 的发生率。在急诊 PCI 围手术期启动钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂治疗,可显著抑制心室几何构型异常进展,同时通过代谢调节机制促进心脏功能恢复,达格列净在此临床场景中展现出明确的心肌生物学效应与可接受的安全性特征<sup>[22]</sup>。对于糖尿病合并 ACS 并接受 PCI

治疗的患者,在同等降糖效果下,相较于其他降糖药物,达格列净可保护心功能,减少 ISR 的发生<sup>[23]</sup>。近年来,PCI 治疗前后出现心理障碍的患者,可能影响 ISR 的发生率,并对冠心病预后不利。因此,抗焦虑/抑郁治疗被证实冠状动脉支架植入术后合并焦虑/抑郁的情况下具有确切的疗效,可减少不良心血管事件的发生。虽然早期抗血小板及他汀治疗被普遍推荐,但针对糖尿病患者的药物选择及其影响尚未达成共识,这为未来的临床研究提供了新的方向。

## 4 小结与展望

ISR 呈现多因素病理过程特征,其病理生理学本质涉及超出已确认的典型危险因素集合的复杂交互网络,多维度致病机制协同作用不仅加速 ISR 进程,更导致 PCI 术后长期心血管事件风险显著升高,凸显精准干预策略的必要性。当前研究热点主要集中在 ISR 的病理生理机制、影响因素的多样性,以及新型支架设计和药物疗法的开发等方面。然而,在研究的过程中也暴露出一些争论焦点,例如遗传因素在 ISR 中的具体作用机制、各类患者特征对 ISR 风险的影响,以及不同药物疗法的有效性比较。此外,ISR 靶病变血运重建较原发性冠脉病介入治疗显现出更显著的靶血管再次血运重建(TLR)流行病学特征及受限的远期生存获益。面对该特殊患者群体复杂的临床转归特征及治疗反应异质性,当前研究焦点已转向系统解析 ISR 病理级联反应通路,特别是炎性机制,找到 ISR 的干预靶点,确定 ISR 的危险因素、各因素与 ISR 发生的关联强度、相关危险因素风险值,以期制定 ISR 的风险评估量表。临床需实施动态代谢监测并基于血管功能学评估优选个体化治疗策略,形成“机制解析-风险预警-精准干预”的闭环管理体系。

目前,DES 仍是主流支架植入术的选择。通过多组学整合分析 ISR 表观遗传调控网络,可识别具有诊断特异性的染色质可塑性枢纽调控节点,为开发靶向表观遗传复合物的小分子调节剂提供新路径<sup>[24]</sup>。现有研究虽已系统阐明 LDL-C 介导的胆固醇代谢紊乱及 hs-CRP 表征的慢性炎症微环境在 ISR 中的作用谱,但其向临床决策支持系统的转化仍面临瓶颈。关于生物可吸收支架与药物涂层支架的优劣之争仍在继续。虽然一些研究表明生物可吸收支架可以减少长期并发症,但其临床应用效果仍需通过大规模随机对照试验进一步验证。

未来的支架设计将更加注生物相容性和功能性,预计将出现更多能够精准控制药物释放的新型支架。同时,基于大数据和人工智能的分析方法,将可能为 ISR 的早期预测和干预提供更有效的工具。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

## 参考文献:

- [1] Ruel M, Williams A, Ouzounian M, et al. Missing the goal with the 2021 ACC/AHA/SCAI guideline for coronary artery revascular-

- ization [J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38 ( 6 ) : 705-708. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.03.013.
- [2] Aggarwal A, Jennings C L, Manning E, et al. Platelets at the vessel wall in non-thrombotic disease [J]. *Circ Res*, 2023, 132 ( 6 ) : 775-790. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.122.321566.
- [3] Palomo I, Wehinger S, Andrés V, et al. RhoA/rho kinase pathway activation in age-associated endothelial cell dysfunction and thrombosis [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28 ( 8 ) : e18153. DOI: 10.1111/jcmm.18153.
- [4] Berkeley B, Tang M, Brittan M. Mechanisms regulating vascular and lymphatic regeneration in the heart after myocardial infarction [J]. *J Pathol*, 2023, 260 ( 5 ) : 666-678. DOI: 10.1002/path.6093.
- [5] Rosen RS, Yang JH, Peña J S, et al. An in vitro model of the macrophage-endothelial interface to characterize CAR T-cell induced cytokine storm [J]. *Sci Rep*, 2023, 13 ( 1 ) : 18835. DOI: 10.1038/s41598-023-46114-y.
- [6] Zhang W, Zhang W, Deng Y, et al. Non-target lesion progression: unveiling critical predictors and outcomes in patients with in-stent restenosis [J]. *Int J Cardiol*, 2024, 416: 132451. DOI: 10.1016/j.ijcard.2024.132451.
- [7] Ye Y, Huang L, Wang K, et al. Transplantation of engineered endothelial progenitor cells with H19 overexpression promotes arterial reendothelialization and inhibits neointimal hyperplasia [J]. *J Tissue Eng*, 2025, 16: 20417314251315959. DOI: 10.1177/20417314251315959.
- [8] Bu LL, Yuan HH, Xie LL, et al. New dawn for atherosclerosis: vascular endothelial cell senescence and death [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 ( 20 ) : 15160. DOI:10.3390/ijms242015160.
- [9] Wang X, Shen Y, Shang M, et al. Endothelial mechanobiology in atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119 ( 8 ) : 1656-1675. DOI:10.1093/cvr/cvad076.
- [10] Corti A, McQueen A, Migliavacca F, et al. Investigating the effect of drug release on in-stent restenosis: a hybrid continuum-agent-based modelling approach [J]. *Comput Methods Programs Biomed*, 2023, 241:107739. DOI:10.1016/j.cmpb.2023.107739.
- [11] Azova M, Timizheva K, Ait AA, et al. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system as risk factors for the development of in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 ( 5 ) : 763. DOI: 10.3390/biom11050763.
- [12] Asgarbeik S, Vahidi A, Hasanzad M, et al. Vascular endothelial growth factor genetic variant is associated with in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention [J]. *J Tehran Heart Cent*, 2022, 17 ( 3 ) : 119-126. DOI: 10.18502/jthc.v17i3.10844.
- [13] Sakamoto A, Sato Y, Kawakami R, et al. Risk prediction of in-stent restenosis among patients with coronary drug-eluting stents: current clinical approaches and challenges [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2021, 19 ( 9 ) : 801-816. DOI: 10.1080/14779072.2021.1856657.
- [14] Hu RT, Liu J, Zhou Y, et al. Association of smoking with restenosis and major adverse cardiac events after coronary stenting: a meta-analysis [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31 ( 4 ) : 1002-1008. DOI: 10.12669/pjms.314.7495.
- [15] Alexandrescu DM, Mitu O, Costache II, et al. Risk factors associated with intra-stent restenosis after percutaneous coronary intervention [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22 ( 4 ) : 1141. DOI: 10.3892/etm.2021.10575.
- [16] Yang X, Yang Y, Guo J, et al. Targeting the epigenome in in-stent restenosis: from mechanisms to therapy [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23: 1136-1160. DOI: 10.1016/j.omtn.2021.01.024.
- [17] Murai K, Kataoka Y, Nicholls SJ, et al. The residual lipid-rich coronary atheroma behind the implanted newer-generation drug-eluting stent and future stent-related event risks [J]. *Can J Cardiol*, 2022, 38 ( 10 ) : 1504-1515. DOI: 10.1016/j.cjca.2022.07.004.
- [18] Zimarino M, Briguori C, Amat-Santos IJ, et al. Mid-term outcomes after percutaneous interventions in coronary bifurcations [J]. *Int J Cardiol*, 2019, 283: 78-83. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.11.139.
- [19] Scheim DE, Vottero P, Santin AD, et al. Sialylated glycan bindings from SARS-CoV-2 spike protein to blood and endothelial cells govern the severe morbidities of COVID-19 [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 ( 23 ) : 15160. DOI: 10.3390/ijms242317039.
- [20] Chen M, Ma F, Su B, et al. Treatment effect of metformin combined with atorvastatin in reducing in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention in coronary artery disease patients with type 2 diabetic patients [J]. *Medicine ( Baltimore )*, 2022, 101 ( 41 ) : e31107. DOI: 10.1097/MD.00000000000031107.
- [21] Simonyi G, Paksy A, Várnai R, et al. Real-world adherence to oral anticoagulants in atrial fibrillation [J]. *Orv Hetil*, 2020, 161 ( 20 ) : 839-845. DOI: 10.1556/650.2020.31727.
- [22] 王法斌, 孙梦涵, 赵强, 等. 早期应用达格列净在急性心肌梗死急诊经皮冠状动脉介入术后患者中的有效性及安全性 [J]. *实用医学杂志*, 2023, 39 ( 13 ) : 1688-1692. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.13.016.
- [23] 任园园, 洪晋, 黄玉起, 等. 达格列净对 2 型糖尿病合并急性冠脉综合征患者 PCI 术后心功能和支架内再狭窄情况的影响 [J]. *河南医学研究*, 2021, 30 ( 17 ) : 3117-3122. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2021.17.012.
- [24] 高小燕. 冠状动脉支架内再狭窄患者外周血 LncRNA TUG1 的表达水平及临床意义 [D]. 济宁: 济宁医学院, 2022.

(收稿日期 2024-05-12)

(本文编辑:石俊强)