

同种和不同种药物洗脱支架治疗冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄有效性的系统评价

田云涛, 冯伟, 胡育英, 杨和银

(新疆喀什地区第一人民医院心内二科, 新疆喀什市 844000)

[关键词] 冠状动脉; 再狭窄; 药物洗脱支架

[摘要] **目的** 评价同种药物洗脱支架和不同种药物洗脱支架治疗冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄的有效性。**方法** 计算机检索 PubMed、OVID、Embase、Cochrane 图书馆、万方数据库、中国学术期刊全文数据库 (CNKI)、中国生物医学文献数据库 (CBM)、维普数据库 (VIP), 收集同种和不同种药物洗脱支架治疗冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄的临床资料, 共纳入 10 项研究, 1680 名患者, 使用 RevMan5.2 软件进行系统评价。检索时间为各大数据库建库至 2015 年 10 月。**结果** 在治疗冠状动脉药物洗脱支架内再狭窄时, 采用不同药物洗脱支架可降低靶病变血运重建率 (OR=0.73, 95%CI 为 0.55~0.96, $P=0.02$) 和主要不良心血管事件发生率 (OR=0.72, 95%CI 为 0.54~0.96, $P=0.03$)。两组间的病死率 (OR=1.03, 95%CI 为 0.49~2.16, $P=0.95$) 和心肌梗死发生率 (OR=0.59, 95%CI 为 0.24~1.41, $P=0.23$) 无统计学差异。**结论** 对于药物洗脱支架内再狭窄患者, 再次植入不同药物洗脱支架比植入同种支架更获益。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Systematic review of the effectiveness of the same and different drug-eluting stents in the treatment of coronary drug-eluting stent restenosis

TIAN Yun-Tao, FENG Wei, HU Yu-Ying, YANG He-Yin

(The First People's Hospital of Kashi District in Xinjiang, Kashi, Xinjiang 844000, China)

[KEY WORDS] Coronary artery; Restenosis; Drug-eluting stent

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effectiveness of the same and different drug-eluting stent in the treatment of coronary drug-eluting stent restenosis. **Methods** PubMed, OVID, Embase, Cochrane Library, Wanfang Database, China Journal Full-text Database (CNKI), Chinese Biomedical Literature Database (CBM), VIP Database (VIP) were retrieved. The materials of the treatment in coronary drug-eluting stent restenosis with the same and different drug-eluting stent were collected, 10 studies were withdrawn, including 1680 patients. The RevMan5.2 analysis software was used in systematic review. Control test database computer retrieval to 2015 October. **Results** The different drug-eluting stent treatment in coronary drug-eluting stent restenosis was found to reduce the odds of target lesion revascularization (OR=0.73, 95%CI was 0.55~0.96, $P=0.02$) and major adverse cardiovascular events (OR=0.72, 95%CI was 0.54~0.96, $P=0.03$). There was no difference between the two groups in rates of death (OR=1.03, 95%CI was 0.49~2.16, $P=0.95$) or myocardial infarction (OR=0.59, 95%CI was 0.24~1.41, $P=0.23$). **Conclusion** For patients with restenosis after drug-eluting stent implantation, different drug-eluting stents are more benefit than the same drug-eluting stent implantation.

药物洗脱支架 (drug-eluting stent, DES) 可以明显降低支架内再狭窄的发生率, 但随着研究的进一步深入, 人们发现 DES 仍有一定的发生率, 6 个月支架内再狭窄发生率为 3.2%, 而 9 个月再狭窄发生率

有所上升, 为 7.9%^[1-2]。近年来, 伴随着介入技术的发展, 更多的复杂病变应用 DES, 在复杂病变的随机临床试验中, 支架内再狭窄发生率增加到 10% 以上^[3], 使得药物洗脱支架内再狭窄 (drug-eluting

[收稿日期] 2016-07-15

[修回日期] 2016-09-25

[作者简介] 田云涛, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向为冠心病的基础与临床研究, E-mail 为 yuntao_doctor@163.com。通讯作者杨和银, 副主任医师, 研究方向为冠心病介入治疗, E-mail 为 82970018@qq.com。

stent restenosis, DES-ISR)变得令人瞩目。

目前,再次植入 DES 仍是治疗支架内再狭窄的重要措施,但再次植入支架时,是选择与以往植入支架类型相同的 DES(即同种 DES),还是选择不同于以往植入支架类型的其他种类 DES(即不同种 DES),仍存在很大争议。另外,目前有关这个问题研究的样本量较小,统计效能较低,因此,本研究运用系统评价的方法对同种和不同 DES 处理 DES-ISR 病变的疗效进行客观评价,以期得到更有效的治疗支架内再狭窄的措施和临床证据。

1 资料和方法

1.1 研究资料

国内外发表或者未发表的关于同种和不同种 DES 治疗 DES-ISR 的临床疗效比较的文献。

1.2 文献检索

通过计算机检索 PubMed、OVID、Embase、Cochrane 图书馆、万方数据库、中国学术期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普数据库(VIP),检索文章时间为各大数据库建库至 2015 年 10 月。中文检索词包括药物洗脱支架、支架内狭窄、经皮冠状动脉介入治疗、同种药物洗脱支架及不同种药物洗脱支架。英文检索词为 DES、ISR(in-stent restenosis)、PCI(percutaneous coronary interventions)、same stent、different stent、homo-stent、hetero-stent 及 switch strategy。手工检索部分心血管疾病杂志,并追踪查阅临床试验报告、论文摘要的参考文献,同时检索灰色文献等。

1.3 纳入及排除标准

纳入标准:①研究对象为 DES-ISR 患者,即患者接受 DES 植入治疗后,随访期间冠状动脉造影显示发生支架内再狭窄。②干预措施应包括再次植入同种 DES 和不同种 DES。③结局指标至少包括下列指标之一:靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)、主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular event, MACE)、病死率、心肌梗死发生率等。排除标准:①重复发表的文献。②文章中未能完整地提供内容或数据,且以电话或邮件等方式与原作者沟通后,仍无法消除误差。③原始研究不包含主要或次要结局指标者。④综述、个案报道等。

1.4 疗效指标

主要疗效指标包括靶病变血运重建,次要疗效指标包括总的 MACE 发生率、病死率、心肌梗死发

生率等。

1.5 文献筛选、资料提取和质量评价

由两位训练合格的评价人员独立完成文献筛选,按预先制定好的数据表提取资料,并相互复核。提取的资料有:①纳入研究的基本情况,包括各研究的作者及其联系方式、发表年份、研究方法、样本量。②各研究受试对象基线资料,包括年龄、性别构成、病例数、原支架类型和干预支架类型及其构成、主要不良心脏事件定义、随访时间、结果变量。纳入研究的方法学质量依据 Downs and Black 工具进行质量评价及偏倚风险评估。

1.6 统计学分析

统计学分析采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 统计软件。对于二分类变量以比值比(odds ratio, OR)为效应指标;效应值以 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。本研究采用 Q 统计量、 I^2 统计量进行异质性检验。当 $P \geq 0.10$, $I^2 < 50\%$ 时,采用固定效应模型;当 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$ 时,分析异质性来源,并采用亚组分析方法等进行处理。有统计学异质性而无临床异质性的研究结果间的合并分析采用随机效应模型,若异质性过大,则只进行描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

初检出相关文献 4153 篇,经逐层筛选后,最终纳入 10 篇文献,包括 1680 名患者。纳入研究的基线资料见表 1 和表 2。

2.2 纳入研究的方法学质量评价

所纳入的 10 个研究^[4-13]中,1 个研究^[10]为随机对照实验,且具体描述了随机方法和分配隐藏方案,其余 9 个研究^[4-9, 11-13]均为队列研究,未描述隐蔽分组方案。纳入本系统评价的所有研究均具体报告了失访及退出人数,且对这些患者采用 ITT 法进行了分析(表 3)。

2.3 Meta 分析

2.3.1 靶病变血运重建率的比较 9 个研究^[4-8, 10-13]共包括 1639 名患者,均报道了随访时靶病变血运重建情况,不同支架组靶病变血运重建率为 19.5%,而同种支架组靶病变血运重建率为 23.9%。经异质性检验,各研究间无统计学异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.70$),故采用固定效应模型。Meta 分

析结果显示两组之间靶病变血运重建率的差异有统计学意义 (OR = 0.73, 95% CI 为 0.55 ~ 0.96, P = 0.02), 表明在治疗 DES-ISR 时, 再次植入不同种 DES 可显著降低靶病变血运重建率 (图 1)。

表 1. 纳入研究的基本特征

Table 1. The basic characteristics of included studies

| 研究 | 研究类型 | 平均年龄(岁) | 病例数 | MACE 定义 | 随访时间 |
|------------------------------|--------|---------|-----|---------------------|-------|
| Cosgrave 2007 ^[4] | 队列研究 | 63 | 174 | 死亡、心肌梗死、靶血管血运重建 | 26 月 |
| Garg 2007 ^[5] | 队列研究 | 64 | 116 | 死亡、心肌梗死、靶血管血运重建 | 12 月 |
| Mishkel 2007 ^[6] | 队列研究 | 66 | 77 | 死亡、心肌梗死、TLR | 未提及 |
| Liistro 2009 ^[7] | 队列研究 | 66 | 68 | 死亡、心肌梗死、TLR、支架内血栓形成 | 16 月 |
| Sardella 2009 ^[8] | 队列研究 | 62 | 46 | 死亡、心肌梗死、靶血管血运重建 | 25 月 |
| Ge 2010 ^[9] | 队列研究 | 66 | 41 | 死亡、心肌梗死、靶血管血运重建 | 20 月 |
| Mehilli 2010 ^[10] | 随机对照试验 | 67 | 450 | 死亡、心肌梗死、TLR | 12 月 |
| Alfonso 2012 ^[11] | 队列研究 | 66 | 325 | 死亡、心肌梗死、TLR | 771 天 |
| Ko 2012 ^[12] | 队列研究 | 62 | 268 | 死亡、心肌梗死、靶血管血运重建 | 973 天 |
| Freixa 2013 ^[13] | 队列研究 | 64 | 115 | 未提及 | 22 月 |

表 2. 纳入研究的再狭窄支架及干预支架特征

Table 2. The characteristics of restenosis stent and intervention stent in included studies

| 研究 | 再狭窄支架种类 | 干预支架种类 |
|------------------------------|---|--|
| Cosgrave 2007 ^[4] | SES 为 62.2%, PES 为 37.8% | SS:SES 为 72%, PES 为 28%; DS:SES 为 48.9%, PES 为 51.1% |
| Garg 2007 ^[5] | 未提及 | 未提及 |
| Mishkel 2007 ^[6] | SES 为 93%, PES 为 7% | SS:SES 为 95.3%, PES 为 4.7%; DS:SES 为 13.6%, PES 为 86.4% |
| Liistro 2009 ^[7] | 未提及 | SS:SES 为 86%, PES 为 14%; DS:SES 为 61.3%, PES 为 38.7% |
| Sardella 2009 ^[8] | SES、PES、TES (具体情况不详) | 未提及 |
| Ge 2010 ^[9] | 未提及 | SES 为 73.9%, PES 为 23.9%, TES 为 2.2% |
| Mehilli 2010 ^[10] | SES 为 100% | SES 为 50%, PES 为 50% |
| Alfonso 2012 ^[11] | SES 为 26%, PES 为 44%, ZES 为 12%, EES 为 12%, 其他 5% | SES 为 36%, PES 为 31%, ZES 为 2%, EES 为 31% |
| Ko 2012 ^[12] | SES 为 45.7%, PES 为 40.5%, ZES 为 13.8% | SES 为 61.2%, PES 为 26%, ZES 为 6.9%, EES 为 4.5% |
| Freixa 2013 ^[13] | SES 为 61%, PES 为 33.6%, ZES 为 3.1%, EES 为 2.3% | SS:SES 为 90.2%, PES 为 9.8%; DS:SES 为 37.3%, PES 为 34.1%, ZES 为 7.6%, EES 为 20.8% |

SES 为雷帕霉素洗脱支架, PES 为紫杉醇洗脱支架, ZES 为佐他莫司洗脱支架, TES 为他克莫司洗脱支架, EES 为依维莫司洗脱支架, SS 为同种 DES, DS 为不同种 DES。

表 3. 纳入研究的方法学质量评价

Table 3. Evaluation of methodological quality of included studies

| 研究 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 失访/推出 | 描述 | 意向性分析 |
|------------------------------|------|------|----|-------|----|-------|
| Cosgrave 2007 ^[4] | 不清楚 | 不清楚 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Garg 2007 ^[5] | 不清楚 | 不清楚 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Mishkel 2007 ^[6] | 不清楚 | 不清楚 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Liistro 2009 ^[7] | 不清楚 | 不清楚 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Sardella 2009 ^[8] | 未提及 | 不清楚 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Ge 2010 ^[9] | 不清楚 | 不清楚 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Mehilli 2010 ^[10] | 是 | 是 | 三盲 | <5% | 是 | 是 |
| Alfonso 2012 ^[11] | 不清楚 | 未提及 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Ko 2012 ^[12] | 不清楚 | 不清楚 | 单盲 | <5% | 是 | 是 |
| Freixa 2013 ^[13] | 不清楚 | 未提及 | 双盲 | <5% | 是 | 是 |

2.3.2 MACE 发生率的比较 共有 8 个研究^[4-11]

报道了总的 MACE 发生情况。经异质性检验, 各研究组间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.80$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示两组之间 MACE 发生率的差异有统计学意义 (OR = 0.72, 95% CI 为 0.54 ~ 0.96, $P = 0.03$), 表明再次植入不同种 DES 可显著降低总的 MACE 发生率 (图 2)。

2.3.3 病死率的比较 共有 7 个研究^[4-8, 10, 13]

报道了病死率, 不同种 DES 组和同种 DES 组的病死率分别为 3.1% 和 3.5%。经异质性检验, 各研究组间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.61$), 故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示两组间病死率无统计

学差异 (OR = 1.03, 95%CI 为 0.49 ~ 2.16, $P = 0.95$), 差异无统计学意义 (图 3)。表明不同种 DES 组和同种 DES 组在病死率方面的

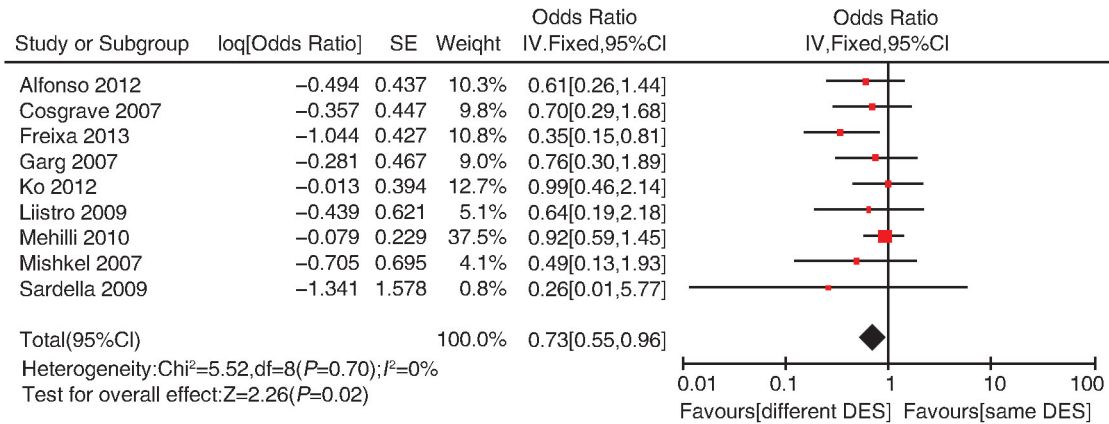


图 1. 各组研究随访期内靶病变或靶血管运重建率的比较

Figure 1. The comparison in TVR or TLR between the same and different DES in following up period

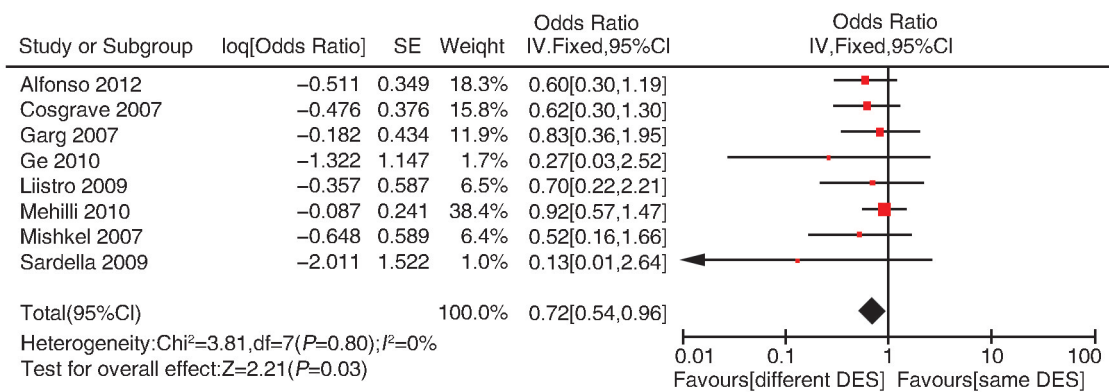


图 2. 各组研究随访期内总的 MACE 发生率的比较

Figure 2. The comparison in MACE between the same and different DES in following up period

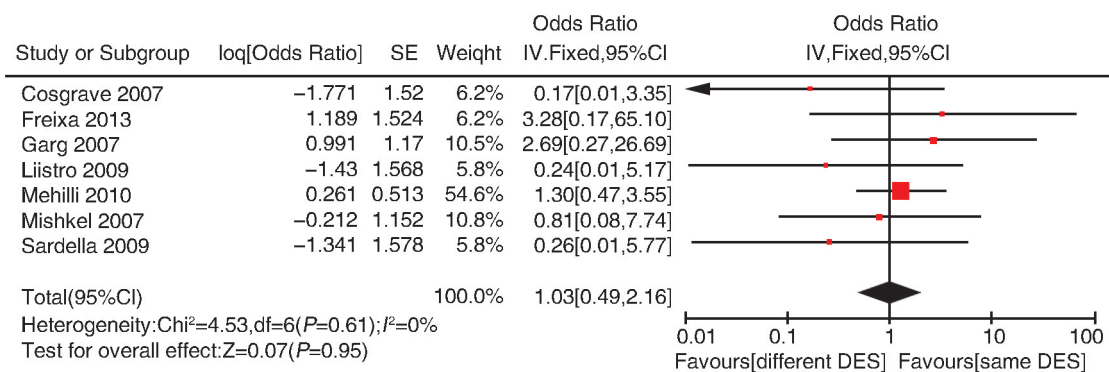


图 3. 各组研究随访期内病死率的比较

Figure 3. The comparison in death between the same and different DES in following up period

2.3.4 心肌梗死发生率的比较 共有 7 个研究^[4-8,10,13]报道了心肌梗死的发生情况。不同种 DES 组和同种 DES 组心肌梗死发生率分别为 1.3%

和 2.8%。经异质性检验,各研究组间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.83$),故采用固定效应模型。Meta 分析结果显示两组间的心肌梗死发生率无统计学

差异 (OR=0.59, 95%CI 为 0.24~1.41, $P=0.23$), 表明不同种 DES 组和同种 DES 组在心肌梗死发生率

方面的差异无统计学意义 (图 4)。

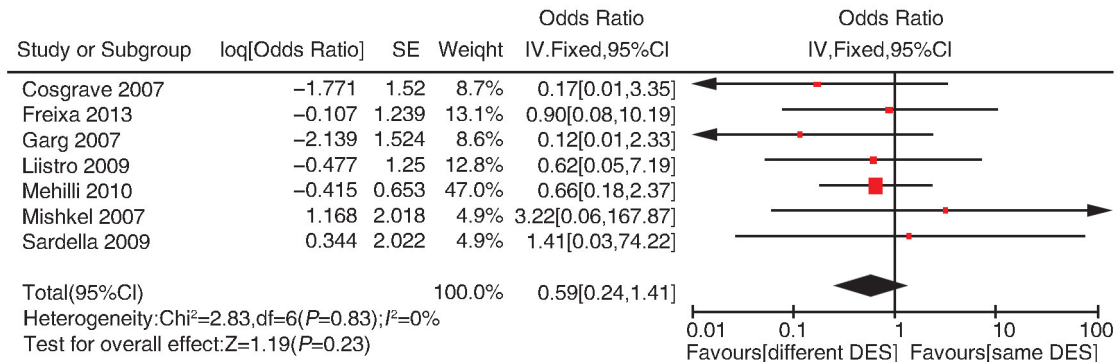


图 4. 各组研究随访期内心肌梗死发生率比较

Figure 4. The comparison in MI between the same and different DES in following up period

3 讨论

3.1 纳入研究的特征及质量

本研究纳入的文献均为英语文献,随机对照试验较少(仅有 1 个随机对照试验),纳入的研究并非在同一阶段的研究,研究的说服力有一定的局限性。本文中的各项研究在描述患者药物治疗方面,并未具体说明纳入研究的各个患者服用药物种类剂量及患者是否坚持遵医嘱服药等,同时没有具体描述发生支架内狭窄的支架种类、直径长度、植入支架前病变血管狭窄的解剖特点、植入支架时是否扩张充分、使用后扩张球囊以及预扩张后扩张球囊的扩张压力大小等均未做详细阐述,可能对结果有一定的影响。因此,想要进一步明确同种和不同种 DES 在 DES-ISR 患者的治疗中应用的最优策略,需要开展更多设计严谨、方法科学、多中心、大样本、长期随访的高质量随机对照试验。

3.2 本研究对临床的指导意义

目前,DES-ISR 的发生机制尚不清楚,随着相关研究的深入,可能与以下几个因素有关。首先,与支架相关的因素可能有以下几点:第一,有学者提出 DES-ISR 可能与药物抵抗有关^[14-15]。目前 DES 所携带的药物主要有两大类,分别是紫杉醇和雷帕霉素(西罗莫司)及其衍生物(包括他克莫司、依维莫司、佐他莫司等)。紫杉醇是一种强力抗细胞增殖药,同时也是一种微管稳定剂。它是通过抑制细胞 DNA 的合成,阻断细胞的有丝分裂,从而抑制平滑肌细胞的分裂、增殖、迁移及信息传递,最终达到

减少再狭窄发生的目的。雷帕霉素类药物是一种亲脂性大环内酯类抗生素,它可以与免疫亲和蛋白 FKBP12 结合形成 RAPA-FKBP12 复合物,后者作用于相应的靶点,其效应是抑制丝氨酸/酪氨酸激酶 p70S6k 的激活并上调 p27Kip1 的表达水平,从而抑制细胞从 G1 期(静止期)向 S 期(分裂期)分化,进而达到抑制细胞增殖的目的^[16]。其它用于第二代 DES 的药物还有佐他莫司、依维莫司、半合成的雷帕霉素及其衍生物、高度亲脂性雷帕霉素类似物等。这些药物均能够干预正常细胞增殖,抑制平滑肌细胞增殖^[17]。不同个体可能对这些药物的反应及敏感性也有所差异。因此,从分子学角度来说,基因突变也是一个重要因素,有学者提出基因突变有可能会引起机体对上述药物的敏感性产生影响^[14-15,18-21],然而目前针对基因突变对药物敏感性影响的生物学及分子机制的研究甚少,有待进一步探索。第二,支架表面药物在病变局部的分布是否均匀也是一个不可忽略的重要因素^[20]。第三,目前支架药物的载体多为高分子多聚体,它可能会导致局部血管壁的过敏及炎症反应,在炎症因子及炎症细胞的作用下,诱导支架覆盖处的局部血管平滑肌细胞过度分化与增殖导致再狭窄^[22]。2006 年,美国发布了一项大型调查研究的报告,该研究发现仅有很少一部分人可能会对 DES 产生过敏反应,那么,导致过敏的最有可能是不可降解的高分子多聚体^[23]。其次,还有一些技术相关的因素:如在植入支架时,术者对支架的长度和直径的选择是否合适^[20],串联植入的支架连接是否紧密,支架重叠部

是否完全扩张^[24],球囊扩张超过支架范围^[25],低内皮剪切力^[26-27],支架断裂^[25],以及残余狭窄的大小^[28]等。因此,在支架植入过程中,应尽可能应用血管内超声(intravascular ultra sound, IVUS)检查,以避免在植入过程中的支架膨胀不全或贴壁不良、支架断裂、支架干分布不均匀及高分子多聚物撕裂或破坏等机械因素,应尽可能追求理想的支架植入^[29-31]。

本研究经过仔细筛选共纳入 10 篇文献进行了 Meta 分析,结果显示,对于 DES-ISR 患者而言,再次植入 DES 时,选择与既往植入不同种类的 DES 可以降低靶病变血运重建率和 MACE 发生率。因此,对于主要疗效评价指标而言,不同种治疗 DES-ISR 占优势。RIBS III 研究^[13]证实不同种 DES 治疗 DES-ISR 后可显著降低冠状动脉直径狭窄度、晚期丢失血管直径等,最终结果是降低靶病变血运重建率。该研究进一步指出,目前所用的 DES 多为第二代,与第一代 DES 比较,第二代 DES 的工艺可能更先进,支架高分子聚合物所引起的炎症反应可能更小,这可能是得出本结论的原因,当然也需要相关分子研究及大规模临床试验进一步证实。

综上所述,对于 DES-ISR 患者,再次植入不同 DES 比植入同种支架更获益,但仍需开展更多高质量的 RCT 验证。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] 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): 1 315-323.
- [3] Windenker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting sent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting sent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomized non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2008, 372: 1 163-173.
- [4] Cosgrave J, Melzi G, Corbett S, et al. Repeated drug-eluting stent implantation for drug-eluting stent restenosis: the same or a different stent [J]. *Am Heart J*, 2007, 153: 354-359.
- [5] 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: 9-14.
- [6] Mishkel GJ, Moore AL, Markwell S, et al. Longterm outcomes after management of restenosis or thrombosis of drugeluting stents [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49: 181-184.
- [7] Liistro F, Fineschi M, Grotti S, et al. Long-term clinical outcome of alternative treatment strategies for drug-eluting stents restenosis [J]. *EuroIntervention*, 2009, 5: 454-459.
- [8] Sardella G, Colantonio R, De Luca L, et al. Comparison between balloon angioplasty and additional coronary stent implantation for the treatment of drug-eluting stent restenosis: 18-month clinical outcomes [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2009, 10: 469-473.
- [9] Ge H, Zhang Q, Zhou W, et al. Efficacy and safety of drug-eluting stent implantation for the treatment of in-stent restenosis occurring within bare-metal stent and drug-eluting stent [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2010, 11: 553-560.
- [10] 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: 2 710-716.
- [11] Alfonso F, Perez-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 (Restenosis Intra-Stent: Balloon Angioplasty Versus Drug-Eluting Stent) [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012, 5: 728-737.
- [12] Ko YG, Kim JS, Kim BK, et al. Efficacy of drug-eluting stents for treating in-stent restenosis of drug-eluting stents (from the Korean DES ISR Multicenter Registry Study) [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 109(5): 607-613.
- [13] 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: E16-E22.
- [14] Yusuf RZ, Duan Z, Lamendola DE, et al. Paclitaxel resistance: molecular mechanisms and pharmacologic manipulation [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2003, 3(1): 1-19.
- [15] Huang S, Houghton PJ. Mechanisms of resistance to rapamycins [J]. *Drug Resist Updat*, 2001, 4(6): 378-391.
- [16] Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of "new-generation" drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty

- Registry (SCAAR) [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(5): 606-613.
- [17] Daemen J, Serruys PW. Drug-eluting stent update 2007: part I. A survey of current and future generation drug-eluting stents; meaningful advances or more of the same[J]. *Circulation*, 2007, 116(3): 316-328.
- [18] Chatani K, Muramatsu T, Tsukahara R, et al. Predictive factors of re-restenosis after repeated sirolimus-eluting stent implantation for SES restenosis and clinical outcomes after percutaneous coronary intervention for SES restenosis [J]. *J Interv Cardiol*, 2009, 22(4): 354-361.
- [19] Kang SJ, Mintz GS, Park DW, et al. Mechanisms of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation; intravascular ultrasound analysis [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2011, 4(1): 9-14.
- [20] 宋莉, 颜红兵. 药物洗脱支架再狭窄[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2011, 19(5): 279-282.
- [21] Inoue T, Node K. Molecular basis of restenosis and novel issues of drug-eluting stents [J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 615-621.
- [22] Curcio A, Torella D, Indolfi C. Mechanisms of smooth muscle cell proliferation and endothelial regeneration after vascular injury and stenting: approach to therapy [J]. *Circ J*, 2011, 75(6): 1 287-296.
- [23] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 47(1): 175-181.
- [24] Balakrishnan B, Tzafiriri AR, Seifert P, et al. Strut position, blood flow and drug deposition: implications for single and overlapping drug-eluting stents [J]. *Circulation*, 2005, 111(22): 2 958-965.
- [25] Jukema JW, Verschuren JJ, Ahmed TA, et al. Restenosis after PCI. Part 1: pathophysiology and risk factors [J]. *Nat Rev*, 2011, 132: 1-10.
- [26] Civelek M, Manduchi E, Riley RJ, et al. Chronic endoplasmic reticulum stress activates unfolded protein response in arterial endothelium in regions of susceptibility to atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2009, 105: 453-461.
- [27] Moreno PR, Purushothaman KR, Fuster V, et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta: implications for plaque vulnerability [J]. *Circulation*, 2004, 110: 2 032-038.
- [28] 梁祥文, 李平, 甘剑挺, 等. 冠状动脉支架置入后再狭窄危险因素的 Logistic 回归分析 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(3): 283-286.
- [29] 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.
- [30] Roy P, Okabe T, Pinto Slottow TL, et al. Correlates of clinical restenosis following intracoronary implantation of drug-eluting stents [J]. *Am J Cardiol*, 2007, 100(6): 965-969.
- [31] 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.
- (此文编辑 文玉珊)