

· 综述 ·

冠状动脉支架内再狭窄及其危险因素概述

闫启鹏^{1,2}, 王亚斌^{1,3}, 曹丰^{1,3*}

(中国人民解放军总医院:¹第二医学中心心血管内科,³国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853;²南开大学医学院临床医学系,天津 300071)

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病)是严重威胁人类健康的主要疾病之一,针对冠心病最常用的治疗方式是经皮冠状动脉介入术(PCI)。支架植入后发生的支架内再狭窄(ISR)始终是困扰介入医师和患者的并发症。目前认为支架内再狭窄发生可能与血管内膜新生和新生动脉粥样硬化相关,但其具体进展机制尚无定论,因此仍缺乏针对ISR的预防和治疗策略。现有研究发现与ISR相关的危险因素包括病变因素、介入医师的手术因素和患者因素等,其中以冠心病PCI术后患者合并糖尿病、脂代谢异常和高尿酸血症等代谢紊乱状态时,ISR发生风险明显增加,但其早期检测仍存在局限性。近年来,随着技术的发展,代谢组学等新兴技术得到了更广泛的临床应用,未来可能在ISR的早期诊断中发挥更重要的作用。

【关键词】 冠状动脉疾病;支架内再狭窄;危险因素

【中图分类号】 R541.4

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.009.146

Review of coronary in-stent restenosis and its risk factors

YAN Qi-Kun^{1,2}, WANG Ya-Bin^{1,3}, CAO Feng^{1,3*}

(¹Department of Cardiology, Second Medical Center, ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²Department of Clinical Medicine, Medical College of Nankai University, Tianjin 300071, China)

【Abstract】 Coronary heart disease (CHD) is one of the major diseases that seriously threaten human health, and its most commonly used treatment is percutaneous coronary intervention (PCI). However, in-stent restenosis (ISR) after stent implantation is always a complication that confuses doctors and patients. At present the occurrence of ISR is believed to be associated with vascular intimal hyperplasia and neo-atherosclerosis, but its specific progression mechanism is still inconclusive. Therefore, preventive and therapeutic strategies for ISR remain unavailable. Studies have found that risk factors of ISR include lesion-related, interventionist-related and patient-related factors. Among them, ISR is especially associated with metabolic disorders such as diabetes, dyslipidemia and hyperuricemia in patients undergoing PCI after coronary heart disease. The risk of ISR in these patients is significantly increased but its early detection is still limited. Development of technology and emerging technologies such as metabolomics in recent years have been widely used clinically and may play a more important role in the early diagnosis of ISR in the future.

【Key words】 coronary disease; in-stent restenosis; risk factor

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China(81530058).

Corresponding author: CAO Feng, E-mail: fengcao8828@163.com

冠状动脉粥样硬化性心脏病(简称冠心病),是严重威胁人类健康的主要疾病之一。据《中国心血管病报告2019》报道,心血管病患者约3.30亿,其中冠心病患者为1100万,城市和乡村的冠心病死亡率分别为115.32/10万人和122.04/10万人^[1]。随着介入技术的发展进步,经皮冠状动脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)已成为治

疗重度冠状动脉狭窄的主要方式^[2-4]。2018年,我国每例PCI患者平均植入支架1.46个^[1]。尽管许多患者经PCI介入治疗后,冠心病症状得到缓解,但仍有部分患者发生冠状动脉支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)。金属裸支架(bare metal stent, BMS)时代,ISR的发生率平均约为15%~20%,当处理复杂病变时,这一概率甚至高达60%^[5]。药物洗

收稿日期:2020-08-28; 接受日期:2021-01-27

基金项目:国家自然科学基金(81530058)

通信作者:曹丰; E-mail: fengcao8828@163.com

脱支架 (drug eluting stent, DES) 的应用,在一定程度上改善了 PCI 患者的预后^[6,7],但是也仍有高达 10% 的患者发生 ISR^[8],这成为了全球心血管介入医师在临床实践中亟待解决的重要问题。ISR 一旦发生,就有可能导致严重心血管事件发生的风险。本文旨在就 ISR 的可能发生机制、诊断标准和代谢相关危险因素作一综述,以期探索可靠的 ISR 预测风险因素,筛选 ISR 高危人群,尽早干预,预防 ISR 的发生,增加 PCI 的疗效。

1 冠状动脉支架内再狭窄的定义及分类

ISR 的影像学定义为支架内狭窄直径超过冠状动脉造影显示的血管管腔直径的 50%^[9],支架边缘 (超出支架边缘外 5 mm 内) 发生的狭窄也被定义为 ISR^[10]。ISR 的临床定义则为支架内存在超过管腔直径 50% 的狭窄,且存在以下情况之一:有反复发作心绞痛、客观的冠状动脉缺血表现 (即心电图改变)、冠状动脉血流储备分数 (fractional flow reserve, FFR) < 0.80, 血管内超声 (intravascular ultrasound, IVUS) 结果提示靶血管管腔面积减小 (靶血管最小管腔面积 < 4 mm², 如靶血管为左主干则最小管腔面积 < 6 mm²); 此外,当再狭窄超过管腔直径的 70% 时,即使不存在临床症状或其他客观表现,病变也被定义为 ISR。

冠状动脉造影在判断 ISR 的程度的同时,还可以根据造影结果对 ISR 进行形态学分类。临床中最常应用到针对 ISR 病变的形态学分类方法是 Mehran 分型,根据 Mehran 可将 ISR 病变分为 4 种类型: I 型 (局灶性) 为支架内 ≤ 10 mm 的 ISR 病变 (图 1A); II 型 (弥漫性) 为支架内 > 10 mm 的 ISR 病变 (图 1B); III 型 (增生性) 为 > 10 mm 且超出支架边缘的 ISR 病变 (图 1C); IV 型 (闭塞性) 为完全闭塞, TIMI 0 级的 ISR 病变 (图 1D)^[11,12]。根据 Mehran 分型可以针对患者的 ISR 病变类型,选择更妥当的处理方式,并初步评估患者预后^[9,13]。

2 冠状动脉支架内再狭窄的病理特点及发生机制

PCI 术后 6 个月内发生的血管内膜新生是 ISR 进展的主要机制之一。健康的血管壁由内膜、中膜和外膜 3 层构成。内膜与血管内流动的血液接触,是管壁的最内层;中膜主要由平滑肌细胞构成;外膜则是血管壁的最外层,主要由胶原蛋白组成,维持血管的结构和弹性。介入医师在为患者进行 PCI 治疗时,通过球囊扩张及支架植入等操作,可以减小动脉粥样硬化斑块,减轻血管狭窄。但是在这些操作过程中,由于器械的机械作用,不可避免地造成血管内膜层损伤,导致胶原蛋白和纤连蛋白等内膜成分的暴露,这种血管损伤会诱导血小板的活化、粘附和聚集,使血小板沉积在损伤血管壁上形成血栓,增加新生血管内膜快速发展的风险^[14]。活化的血小板释放各种细胞因子、生长因子和趋化因子,并通过细胞粘附分子的级联反应招募白细胞,进一步诱导平滑肌细胞增殖、白细胞募集和凝血级联活化。平滑肌细胞在各种细胞因子的诱导下由于表型改变而去分化,迁移到内膜形成新内膜。在 PCI 术后 6 个月时新生内膜的形成过程达到高峰,随后内膜新生从第 6 个月到第 3 年开始逐渐减少^[15,16]。

新生动脉粥样硬化则是发生 ISR 的另一重要机制^[17]。支架内新生动脉粥样硬化的组织学特征是不论新内膜内是否已经出现坏死核和 (或) 钙化,都会出现脂质泡沫状巨噬细胞聚集现象。新生动脉粥样硬化的早期特征就是在支架梁周围或靠近管腔表面的部位常见泡沫巨噬细胞聚集,在血管腔表面或更深的新内膜层中可能观察到聚集的泡沫状巨噬细胞发展成纤维粥样瘤。坏死的脂质核心通常含有由大量游离胆固醇组成的非细胞碎片,伴随着细胞外基质几乎完全耗尽。新生动脉粥样硬化斑块坏死核心中有时可见大量出血伴纤维蛋白沉积,这可能起

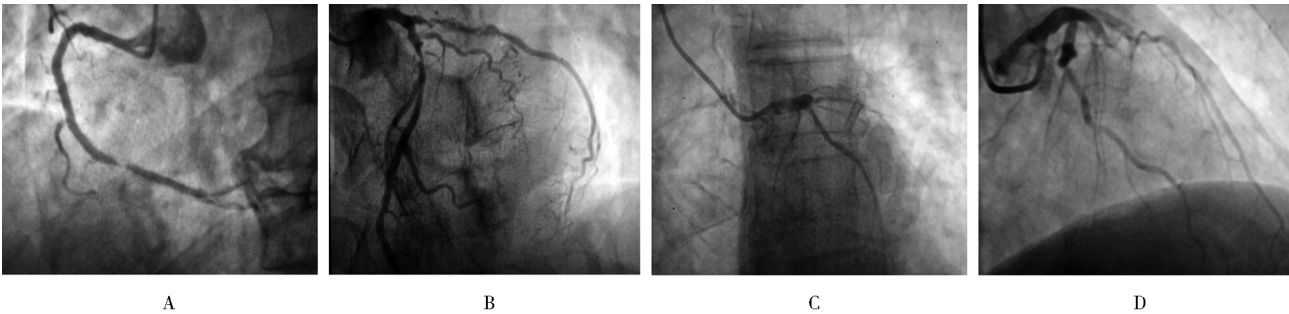


图 1 冠状动脉支架内再狭窄 Mehran 分型

Figure 1 Mehran typing of coronary artery in-stents restenosis
A. Mehran I; B. Mehran II; C. Mehran III; D. Mehran IV

源于管腔表面的裂隙或破裂,直接来源于管腔中,不过也可能来源于血管壁外膜的滋养血管渗漏。此外,泡沫状巨噬细胞会进一步浸润新内膜,导致纤维帽变薄,形成薄帽纤维粥样硬化瘤,这可能增加支架内斑块破裂的风险^[18]。与新生内膜不同,新生动脉粥样硬化是支架植入后晚期 ISR 发生的主要机制^[19]。一项冠状动脉支架植入后平均随访 32 个月的研究中,新生动脉粥样硬化发生率为 52%。而到了 BMS 植入 10 年以上时,在晚期再狭窄病变中,可以在支架中 100%检测到新生动脉粥样硬化,表现为新生内膜破裂和新生内膜血栓^[20]。随着光学相干断层成像术(optical coherence tomography, OCT)的广泛应用,通过 OCT 检查发现,不仅是支架内^[21],在支架边缘发生的 ISR 病变也与新生动脉粥样硬化息息相关^[22],甚至可以通过 OCT 检查,将 ISR 病变按照其组织学特征进行新的分类,以辅助其预后评估治疗指导^[23]。

3 发生再狭窄的相关代谢危险因素

目前已有研究显示,可以将 ISR 的危险因素分为 3 类:血管因素、手术因素和患者因素^[24,25]。其中患者因素主要与代谢相关,包括合并代谢紊乱或存在炎症反应。

3.1 血脂代谢紊乱

极低密度脂蛋白胆固醇(very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)升高是冠心病的危险因素之一。VLDL-C 主要由肝脏合成,富含甘油三酯。越来越多的研究表明 VLDL-C 存在潜在的致动脉粥样硬化作用^[26]。基础医学实验表明 VLDL 能够穿透动脉内膜,被巨噬细胞吞噬,增加泡沫细胞的形成,最终导致胆固醇积累,促进动脉粥样硬化的发生。包括 VLDL-C 升高在内的脂代谢异常会导致凝血和纤溶系统功能紊乱^[27],导致 ISR 病变进展,增加斑块破裂和临床冠状动脉事件发生风险。有研究报道,对冠状动脉支架植入后超过 6 个月的患者进行随访,VLDL-C 升高是 PCI 术后患者发生 ISR 的独立危险因素^[28]。

3.2 糖尿病

有大规模研究表明,糖尿病是临床再狭窄的一个独立预测因子^[29]。研究者对行冠状动脉支架植入术的患者进行随访,1 年后行靶病变血运重建治疗的糖尿病患者为 6.8%,而非糖尿病患者中这一比例为 4.6%。尽管糖尿病患者和非糖尿病患者组间的临床表现相似,冠状动脉造影结果显示糖尿病患者支架边缘再狭窄的发生率较高(20.3%和 9.2%, $P=0.019$)^[30]。糖尿病并发心血管疾病可能机制如下:促进炎症,增强氧化应激,肾素-血管紧

张素-醛固酮系统的慢性激活以及先天免疫异常等。凝血系统功能紊乱进一步加剧了这些变化,最终通过多种机制促进血栓形成,造成糖尿病患者的血栓负担增加,导致患者在接受标准抗血小板治疗的情况下仍存在较高的支架血栓风险^[31]。糖尿病患者还易合并血脂代谢异常,血液中 VLDL-C 水平升高,促进 ISR 的发生^[32]。此外,2 型糖尿病患者多存在胰岛素抵抗,而有研究认为胰岛素抵抗是 ISR 的一个独立危险因素^[33]。2 型糖尿病尤其存在胰岛素抵抗的患者,其机体处于高胰岛素状态,血管平滑肌细胞的增殖与体内胰岛素水平直接相关。在胰岛素水平升高时,丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)被激活,诱导内皮细胞过度增殖。除 MAPK 被激活外,较高的胰岛素水平还会导致平滑肌细胞上的酪氨酸残基磷酸化激活下游磷脂酰肌醇 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinases, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B)即 PI3K/AKT 信号通路^[34]。该通路在代谢、生长、增殖和凋亡等不同细胞功能方面发挥作用,因此持续的胰岛素抵抗最终可能导致血管内皮过度增殖和脂质代谢紊乱等病理状态,从而增加 ISR 的发生风险。在另一项研究中,接受胰岛素治疗的糖尿病患者支架内再狭窄和血栓形成的发生率更高^[31]。发生这一现象的原因可能就与胰岛素抵抗和高胰岛素水平状态相关。

3.3 高尿酸血症

尿酸是机体嘌呤代谢的最终产物,通过肾脏经尿液排出。目前研究认为尿酸在不同浓度和环境下可表现出截然相反的生理作用——抗氧化性和促氧化作用。尿酸作为一种抗氧化剂时,减轻了过氧化物对机体的损伤,因此在血管炎症和功能障碍中可能具有保护作用,如低浓度的尿酸可以保护血管紧张素转换酶,使其免于氧化失活。但是高浓度尿酸可以介导氨基、羰基等自由基的产生,这些自由基促进包括 VLDL-C 在内的多种分子的氧化作用。在某些局部条件下,尿酸也会直接与包括一氧化氮在内的其他小分子化学物质反应。一氧化氮对血管舒张至关重要,尿酸则会通过将一氧化氮转化为其他分子如谷胱甘肽或减少一氧化氮的生成等方式降低了一氧化氮的生物利用度,引起内皮功能障碍。除介导氧化反应外,可溶性尿酸还可直接诱导血管平滑肌细胞增殖,促进血管细胞产生炎症反应^[35]。已有研究表示,尿酸可增加冠心病发病率和全因死亡率,这一结果在女性中更明显^[36-39]。PCI 治疗后,由于冠状动脉内皮细胞炎症反应,血尿酸浓度升高,升高的尿酸反过来促进炎症过程对血管内皮的刺激,形成恶性循环,造成支架区域动脉粥样硬化进展,

最终导致形成新生内膜和支架内再狭窄^[40]。目前有研究表明,较高的血清尿酸(>5.5 mg/dl)水平是BMS植入后ISR的独立危险因素^[41],在DES植入的人群中也得到了相似的结果^[28]。但是尿酸水平升高和ISR进展之间,其机制尚不完全明确,对促进ISR进展的尿酸浓度范围界定也仍需基础试验和临床研究的进一步探索。

3.4 炎症反应

炎症反应在ISR的发生发展过程中扮演了格外重要的角色,研究者也将目光投向了众多炎性介质之一——C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)。CRP是机体在促炎细胞因子的刺激下,由肝细胞进行合成的一种参与人体免疫反应的循环蛋白,是目前最具特征的炎症生物标志物之一,也是参与动脉粥样硬化的炎症介质,被认为是预测未来心脑血管事件最有效的炎症标志物^[42]。PCI术后CRP水平升高提示血管炎症反应,可能与增大粥样硬化斑块的范围、提高斑块不稳定性及导致高凝状态等PCI术后ISR的潜在发病机制相关。有研究表明,在DES植入后9个月,CRP水平升高增加了ISR的发生率^[43]。在PCI过程中,无论是球囊扩张还是支架植入,不可避免地会造成动脉损伤,形成局部炎症,多种炎症因子可能参与了冠状动脉支架置入部位新生血管内膜组织反应^[44]。与此同时,也有研究表明术前CRP水平高的患者住院及随访期间全因死亡率增加,但对急性或亚急性及随访ISR无预测价值^[45]。因此,这可能提示PCI术后CRP水平升高更可能与ISR的进展相关。目前的证据显示炎症反应在动脉粥样硬化过程的所有阶段都起着重要作用。尽管他汀类药物在调节脂代谢和稳定斑块的同时,还有多效抗炎作用,可能通过降低CRP水平改善预后,但PCI术后更多地表现为局部炎症反应,临床中尚缺乏有效手段针对这种局部反应,仍需进一步相关实验及临床转化。

4 小结与展望

ISR仍然是PCI支架植入术后的重要并发症,对患者预后的影响至关重要。目前的研究已取得了阶段性的成果,多种促进ISR进展的危险因素被发现。针对上述危险因素,患者的病变因素无法改变。而介入医师通过掌握标准化的操作流程并对其进行不断改进,降低了手术因素对ISR进展的影响。因此,在PCI预后评估和ISR早期诊断中,患者因素成为了研究重点。糖尿病、脂代谢紊乱、高尿酸血症等代谢紊乱状态和炎症应激状态与ISR进展息息相关。随着代谢组学和蛋白质组学

等新兴技术的发展,氨基酸、脂肪酸等小分子代谢物和CRP等促炎症蛋白的检测变得更加便利和精确,对未来进行ISR的早期无创检测提供了新的方向,且提高了PCI术的疗效。

【参考文献】

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
Writing Committee of Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2019: an Updated Summary[J]. Chin Circul J, 2020, 35(9): 833-854. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.09.001.
- [2] Aghajani MH, Kobarfard F, Shojaei SP, *et al.* The impact of clopidogrel resistance on clinical outcome of iranian patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Iran J Pharm Res, 2018, 17(3): 1099-1104.
- [3] Cho YK, Nam CW. Percutaneous coronary intervention in patients with multi-vessel coronary artery disease: a focus on physiology[J]. Korean J Intern Med, 2018, 33(5): 851-859. DOI: 10.3904/kjim.2018.006.
- [4] Pang Z, Zhao W, Yao Z. Cardioprotective effects of nicorandil on coronary heart disease patients undergoing elective percutaneous coronary intervention[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2924-2930. DOI: 10.12659/msm.902324.
- [5] Puranik AS, Dawson ER, Peppas NA. Recent advances in drug eluting stents[J]. Int J Pharm, 2013, 441(1-2): 665-679. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.10.029.
- [6] Sung SH, Chen TC, Cheng HM, *et al.* Comparison of clinical outcomes in patients undergoing coronary intervention with drug-eluting stents or bare-metal stents: a nationwide population study[J]. Acta Cardiol Sin, 2017, 33(1): 10-19. DOI: 10.6515/acs20160608a.
- [7] Wang L, Wang H, Dong P, *et al.* Long-term outcomes of drug-eluting *versus* bare-metal stent for ST-elevation myocardial infarction[J]. Arq Bras Cardiol, 2014, 102(6): 529-538. DOI: 10.5935/abc.20140070.
- [8] Her AY, Shin ES. Current management of in-stent restenosis[J]. Korean Circ J, 2018, 48(5): 337-349. DOI: 10.4070/kcj.2018.0103.
- [9] Alraies MC, Darmoch F, Tummala R, *et al.* Diagnosis and management challenges of in-stent restenosis in coronary arteries[J]. World J Cardiol, 2017, 9(8): 640-651. DOI: 10.4330/wjc.v9.i8.640.
- [10] Alfonso F, Byrne RA, Rivero F, *et al.* Current treatment of in-stent restenosis[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(24): 2659-2673. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.02.545.
- [11] Bucheri D, Piraino D, Andolina G, *et al.* Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment[J]. J Thorac Dis, 2016, 8(10): E1150-E1156. DOI: 10.21037/jtd.2016.10.93.
- [12] Pleva L, Kukla P, Hlinomaz O. Treatment of coronary in-stent restenosis: a systematic review[J]. J Geriatr Cardiol, 2018, 15(2): 173-184. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.007.
- [13] Bil J, Gil RJ, Kern A, *et al.* Mehran in-stent restenosis classification adapted for coronary bifurcations: the impact on 4-year follow-up from randomized clinical studies POLBOS I and II[J]. Postępy Kardiologii Interwencyjnej, 2018, 14(3): 299-303. DOI: 10.5114/aic.2018.78335.
- [14] Fujii K, Otsuji S, Yamamoto W, *et al.* Impact of optical coherence tomography-derived neointimal tissue morphology on development of very late in-stent restenosis[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 96(4): E398-E405. DOI: 10.1002/ccd.28799.

- [15] Brancati MF, Burzotta F, Trani C, *et al.* Coronary stents and vascular response to implantation: literature review[J]. *Pragmat Obs Res*, 2017, 8: 137-48. DOI: 10.2147/POR.S132439.
- [16] Lekshmi KM, Che HL, Cho CS, *et al.* Drug- and gene-eluting stents for preventing coronary restenosis[J]. *Chonnam Med J*, 2017, 53(1): 14-27. DOI: 10.4068/cmj.2017.53.1.14.
- [17] Hong SJ, Lee SY, Hong MK. Clinical implication of optical coherence tomography-based neoatherosclerosis[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(7): 1056-1061. DOI: 10.3346/jkms.2017.32.7.1056.
- [18] Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, *et al.* Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(32): 2147-2159. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv205.
- [19] Nakamura D, Dohi T, Ishihara T, *et al.* Predictors and outcomes of neoatherosclerosis in patients with in-stent restenosis[J]. *Euro Intervention*, 2020, 29: EIJ-D-20-00539. DOI: 10.4244/EIJ-D-20-00539.
- [20] Zhang BC, Karanasos A, Regar E. OCT demonstrating neoatherosclerosis as part of the continuous process of coronary artery disease[J]. *Herz*, 2015, 40(6): 845-854. DOI: 10.1007/s00059-015-4343-y.
- [21] Meng L, Liu X, Yu H, *et al.* Incidence and predictors of neoatherosclerosis in patients with early in-stent restenosis determined using optical coherence tomography[J]. *Int Heart J*, 2020, 61(5): 872-878. DOI: 10.1536/ihj.20-139.
- [22] Alfonso F, Restrepo J, Cuesta J, *et al.* Neoatherosclerosis causing edge in-stent restenosis: optical coherence tomography findings[J]. *Neth Heart J*, 2015, 23(5): 287-288. DOI: 10.1007/s12471-015-0680-y.
- [23] Yamamoto W, Fujii K, Otsuji S, *et al.* Optical coherence tomography characteristics of in-stent restenosis after drug-eluting stent implantation: a novel classification and its clinical significance[J]. *Heart Vessels*, 2020, 35(1): 38-45. DOI: 10.1007/s00380-019-01461-7.
- [24] Kim MS, Dean LS. In-stent restenosis[J]. *Cardiovasc Ther*, 2011, 29(3): 190-198. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00155.x.
- [25] Zhao J, Wang X, Wang H, *et al.* Occurrence and predictive factors of restenosis in coronary heart disease patients underwent sirolimus-eluting stent implantation[J]. *Ir J Med Sci*, 2020, 189(3): 907-915. DOI: 10.1007/s11845-020-02176-9.
- [26] Khetarpal SA, Rader DJ. Triglyceride-rich lipoproteins and coronary artery disease risk: new insights from human genetics[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(2): e3-e9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.305172.
- [27] Gao M, Zheng Y, Zhang Y, *et al.* Non-high-density lipoprotein cholesterol predicts nonfatal recurrent myocardial infarction in patients with ST segment elevation myocardial infarction[J]. *Lipids Health Dis*, 2017, 16(1): 20. DOI: 10.1186/s12944-017-0418-5.
- [28] Wang JL, Qin Z, Wang ZJ, *et al.* New predictors of in-stent restenosis in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent[J]. *J Geriatr Cardiol*, 2018, 15(2): 137-145. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.02.011.
- [29] Kedhi E, Genereux P, Palmerini T, *et al.* Impact of coronary lesion complexity on drug-eluting stent outcomes in patients with and without diabetes mellitus: analysis from 18 pooled randomized trials[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63(20): 2111-2118. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.064.
- [30] Paramasivam G, Devasia T, Jayaram A, *et al.* In-stent restenosis of drug-eluting stents in patients with diabetes mellitus: clinical presentation, angiographic features, and outcomes[J]. *Anatol J Cardiol*, 2020, 23(1): 28-34. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2019.72916.
- [31] Noman A, Balasubramaniam K, Alhous MHA, *et al.* Mortality after percutaneous coronary revascularization: prior cardiovascular risk factor control and improved outcomes in patients with diabetes mellitus[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2017, 89(7): 1195-1204. DOI: 10.1002/ccd.26882.
- [32] Qin Z, Zhou K, Li YP, *et al.* Remnant lipoproteins play an important role of in-stent restenosis in type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary intervention: a single-centre observational cohort study[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2019, 18(1): 11. DOI: 10.1186/s12933-019-0819-z.
- [33] Komatsu T, Yaguchi I, Komatsu S, *et al.* Impact of insulin resistance on neointimal tissue proliferation after 2nd-generation drug-eluting stent implantation[J]. *Tex Heart Inst J*, 2015, 42(4): 327-332. DOI: 10.14503/THIJ-14-4393.
- [34] Bruemmer D. C-peptide in insulin resistance and vascular complications: teaching an old dog new tricks[J]. *Circ Res*, 2006, 99(11): 1149-1151. DOI: 10.1161/01.RES.0000251785.83860.3b.
- [35] Jin M, Yang F, Yang I, *et al.* Uric acid, hyperuricemia and vascular diseases[J]. *Front Biosci*, 2012, 17: 656-669. DOI: 10.2741/3950.
- [36] Lan M, Liu B, He Q. Evaluation of the association between hyperuricemia and coronary artery disease: a STROBE-compliant article[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(44): e12926. DOI: 10.1097/MD.00000000000012926.
- [37] Li M, Hu X, Fan Y, *et al.* Hyperuricemia and the risk for coronary heart disease morbidity and mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19520. DOI: 10.1038/srep19520.
- [38] Yang Y, Tian J, Zeng C, *et al.* Relationship between hyperuricemia and risk of coronary heart disease in a middle-aged and elderly Chinese population[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(1): 254-260. DOI: 10.1177/0300060516673923.
- [39] Zuo T, Liu X, Jiang L, *et al.* Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16(1): 207. DOI: 10.1186/s12872-016-0379-z.
- [40] Visternichan O, Jalali SF, Taizhanova D, *et al.* Dynamic changes in purine catabolism in patients with acute coronary syndrome that underwent percutaneous coronary intervention[J]. *Caspian J Intern Med*, 2019, 10(1): 86-91. DOI: 10.22088/cjim.10.1.86.
- [41] Turak O, Canpolat U, Ozcan F, *et al.* Usefulness of preprocedural serum uric acid level to predict restenosis of bare metal stents[J]. *Am J Cardiol*, 2014, 113(2): 197-202. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.09.004.
- [42] Cheng G, Chang FJ, 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: 240-7. DOI: 10.12659/MSM.908692.
- [43] Hsieh IC, Chen CC, Hsieh MJ, *et al.* Prognostic impact of 9-month high-sensitivity C-reactive protein levels on long-term clinical outcomes and in-stent restenosis in patients at 9 months after drug-eluting stent implantation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138512. DOI: 10.1371/journal.pone.0138512.
- [44] Zhu X, Chen Y, Xiang L, *et al.* The long-term prognostic significance of high-sensitive C-reactive protein to in-stent restenosis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(27): e10679. DOI: 10.1097/MD.00000000000010679.
- [45] Mincu RI, Janosi RA, Vinereanu D, *et al.* Preprocedural C-reactive protein predicts outcomes after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: a systematic meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41530. DOI: 10.1038/srep41530.