DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240311

·综　　述·

冠脉支架内再狭窄的危险因素和致病机制及治疗进展

查灵凤[1]，王景林[2]，徐克[3]*

（1.华中科技大学同济医学院附属协和医院，生物靶向治疗研究湖北省重点实验室，
心血管疾病免疫诊疗湖北省工程研究中心，湖北 武汉 430022；
2.武汉大学人民医院，湖北 武汉 430060；
3.南京市雨花医院，江苏 南京 210012）

【摘要】冠心病（CAD）已成为全球范围内导致人口死亡的主要原因之一。经皮冠状动脉介入治疗（PCI）是CAD的主要治疗手段之一。冠脉支架内再狭窄（ISR）是指PCI后，血管再次发生狭窄的情况，约占PCI后的10%左右。冠脉ISR是一种极为复杂的疾病，尽管其确切发病机制尚不清楚，但目前普遍认为其涉及炎症、增殖和基质血管重塑等过程。多种危险因素已被确定与冠脉ISR相关，包括炎症、遗传因素、患者斑块异质性，以及PCI手术中支架植入操作不当。识别这些因素不仅有助于对患者危险程度进行分类，还加深了我们对冠脉ISR的理解，从而有助于制定个体化的治疗方案。在过去的40年中，越来越多的新材料和技术被应用于冠脉ISR的预防与治疗，包括药物洗脱支架、新型药物治疗、先进的血管内成像技术、可生物降解支架以及细胞治疗和基因治疗等。尽管取得了这些进展，冠脉ISR仍然是PCI并发症中的重要问题，因此，认识冠脉ISR的危险因素、理解其致病机制，并探索新的治疗策略至关重要。本文旨在综述冠脉ISR的危险因素、致病机制和治疗方面的最新进展，以供临床医生和未来研究人员参考。

【关键词】冠脉支架内再狭窄；经皮冠状动脉介入；支架植入

中图分类号：R541.4　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2024）03-0074-10

Risk factors, pathogenic mechanisms and treatment progress of coronary in-stent restenosis

Zha Lingfeng[1], Wang Jinglin[2], Xu Ke[3]*

(1. Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology,
Hubei Key Laboratory of Biological Targeted Therapy, Hubei Provincial Engineering Research Center
of Immunological Diagnosis and Therapy for Cardiovascular Diseases, Wuhan 430022, Hubei, China;
2. Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China;
3. Nanjing Yuhua Hospital, Nanjing 210012, Jiangsu, China)

【Abstract】 Coronary artery disease (CAD) has become one of the leading causes of death worldwide. Percutaneous coronary intervention (PCI) is one of the main treatments for CAD. Coronary in-stent restenosis (ISR) refers to the re-narrowing of the artery following PCI, occurring in approximately 10% of cases. Coronary

收稿日期：2024-03-12；**修回日期：**2024-08-01

基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（82200319）

通信作者：徐　克（1972-），女，江苏沭阳人，副主任医师，主要从事心力衰竭和高血压病诊治方面的研究，E-mail：2297629412@qq.com

ISR is a highly complex condition, and while its exact pathogenesis remains unclear, it is widely believed to involve processes such as inflammation, proliferation and stromal vascular remodeling. Several risk factors have been identified as being associated with coronary ISR, including inflammation, genetic predisposition, plaque heterogeneity, and improper stent placement during PCI. These factors not only help categorize patient risk but also deepen our understanding of coronary ISR, aiding in the development of individualized treatment plans. Over the past four decades, numerous new materials and techniques have been employed to prevent and treat coronary ISR, including drug eluting stents, innovative pharmacotherapies, advanced intravascular imaging techniques, biodegradable stents, as well as cell and gene therapies. Despite these advancements, coronary ISR remains a significant PCI complication. Thus, recognizing the risk factors, understanding the pathogenic mechanisms, and exploring new treatment strategies for coronary ISR are critical. This article aims to review the latest advancements in the risk factors, pathogenic mechanisms, and treatment of coronary ISR, providing reference for clinicians and future researchers.

【**Keywords**】Coronary in-stent restenosis; Percutaneous coronary intervention; Stent implantation

0 前言

冠心病（Coronary Artery Disease，CAD）已成为全球范围内导致人口死亡的主要原因之一。经皮冠状动脉介入治疗（Percutaneous Coronary Intervention，PCI）是CAD的主要治疗手段之一。自1979年首次问世以来，PCI治疗因其创伤小、恢复快和危险性相对较低等优点成为阻塞性冠状动脉疾病最重要且广泛应用的治疗方法。虽然PCI治疗显著降低了急性心肌梗死（Acute Myocardial Infarction，AMI）的死亡率，但它仍然有一些限制，其中最主要的问题是支架植入会引发血管再狭窄，导致新的症状出现。

冠脉支架内再狭窄（In-Stent Restenosis，ISR）通常是指当冠状动脉造影发现支架内狭窄≥50%，或在支架边缘5 mm之内出现新的增生性病变，就会被认为是支架相关的再狭窄病变[1]。尽管PCI取得了重大的进步，但冠脉ISR仍然是PCI后支架失效的最常见原因。最近的数据表明，冠脉ISR-PCI占目前所有PCI手术的5%~10%，严重影响患者的生活质量和生存率[2]。

为了寻找预防和治疗冠脉ISR的有效方法，研究人员开展了大量的研究。近年来，医学界对冠脉ISR的研究不断取得进展，已从传统的药物治疗发展到新型支架设计以及细胞和基因治疗。技术的进步已逐渐降低了冠脉ISR的发病率，早期球囊血管成形术的冠脉ISR发病率超过50%，裸金属支架（Bare Metal Stent，BMS）的应用将其降至20%~30%，而药物洗脱支架（Drug Eluting Stent，DES）将其进一步降至5%~15%[3]。尽管PCI技术取得了长足的进步，DES的引入和迭代也显著提高了PCI的疗效和安全性，但冠脉ISR问题仍未得到根本解决，每年仍有1%~2%的患者出现冠脉ISR，全球每年将植入数百万个DES，对社会和经济造成重大负担[4]。因此，了解冠脉ISR的危险因素、致病机制以及治疗和预防手段仍然至关重要。本文旨在综述冠脉ISR的危险因素、致病机制以及治疗方法的最新进展，以期为临床实践和未来研究提供参考。

1 冠脉ISR的危险因素

1.1 患者相关或生物因素

一些危险因素与冠脉ISR密切相关，比如糖尿病、牙周疾病、高龄、女性以及较高的体重指数等。胰岛素依赖型糖尿病患者在接受PCI后发生再狭窄的风险明显增加[5]。这可能是由于高糖导致血管内皮细胞功能受损，使机体处于促炎状态，释放大量细胞因子，从而促进再狭窄的形成[6]。另外，高血糖或高胰岛素血症引发的代谢改变可加速血管新的内膜增生（Neointimal Hyperplasia，NIH）的形成[6]，从而增加ISR的风险。近期有研究强调了术前血糖血脂（Triglyceride-Glucose，TyG）指数与ISR风险之间的显著相关性，表明TyG指数可用于对患者分层，以评估其支架植入术后再狭窄的风险[7]。另外，研究还发现接受PCI治疗并出现冠脉ISR的患者，其牙周状况较差，甚至比因新发病变而接受支架治疗的患者表现出更严重的牙周病[8]。另有研究发现贫血与PCI后ISR密切相关，血红蛋白水平较低的患者发生ISR的风险较高[9]。目前，年龄、性别与冠脉ISR之间的关系尚无定论，不同研究结果间存在差异。有趣的是，吸烟虽然是冠心病的高危因素，但在再狭窄的情况

下，吸烟可能起着一定的保护作用。虽然这一结论仍有争议，但吸烟人群中再狭窄的发病率较低已在多项研究中得到证实[10-11]。Binder等[12]提出再狭窄可能与吸烟对骨髓来源的血管内皮前体细胞进行内皮修复的调节相关。

此外，冠脉ISR的生物学因素还包括耐药性和超敏反应。耐药性是针对抗增殖药物的一种反应，可分为原发性（遗传易感性）和继发性。超敏反应和炎症反应被认为可以促进NIH的形成，从而导致ISR[13]。综合来看，冠脉ISR的发生和发展受多个因素的影响，包括疾病状态（糖尿病等）、年龄、性别、吸烟、口腔健康、血糖血脂水平以及药物治疗相关的耐药性和超敏反应。深入理解这些因素的相互作用和机制对制定更有效的冠脉ISR预防和治疗策略至关重要。未来的研究应致力于揭示这些复杂因素之间的关联，以加强冠脉ISR患者的临床管理和改善他们的生活质量。

1.2 手术因素

球囊血管成形术和冠状动脉支架植入都会引发再狭窄，但它们的致病机制仍有细微差别。相较于球囊血管成形术，支架植入会显著减少血管壁的弹性回缩幅度和斑块脱垂的风险，但与此同时，支架植入本身可能对血管壁造成更大的损伤。

此外，支架特有的问题，如支架尺寸过小、支架膨胀不足、支架贴壁不良、支架断裂和地理位置缺失等，也易引发再狭窄的发生[14]。特别是支架植入后的第1年，支架扩张不足和术后最小管腔面积较小与ISR密切相关[15]。支架贴壁不良是指支架壁未与血管壁紧密贴合，留下了被血液填充的空间。相较于BMS，DES更容易发生晚期支架贴壁不良。这可能与对支架中的聚合物或抗增殖药物产生过敏反应有关，进而导致了血管的重塑。支架间隙指的是两个支架之间的冠状动脉病变区域没有受到支架的连续覆盖，这种情况使得冠状动脉病变区域无法受到释放药物的抗增殖效应和金属支架的机械支撑，因而增加了冠脉ISR的风险，并与靶病变再血运重建（Target Lesion Revascularization，TLR）相关[14]。

优化支架植入过程是降低PCI术后再狭窄和血栓形成的关键。对支架与血管壁相互作用的分子机制的研究将有助于研究人员更好地理解支架在再狭窄发生中所扮演的角色。

1.3 解剖学因素

解剖学因素在决定冠脉ISR的发生中扮演重要角色，包括血管大小、血管钙化、病变特征和局部应力等因素。血管大小是预测BMS和DES植入后ISR的强力因素。在小血管进行支架植入可能导致以下问题：最小管腔面积较小、血管损伤及金属密度较高等[16]。此外，高凝状态会降低抗增殖药物的渗透和分布，同时延迟血栓溶解，从而导致支架植入不完全。冠状动脉严重钙化也是重要的解剖学因素之一，可能导致支架扩张不足和支架贴壁不良。这种情况与更高的TLR风险和支架内血栓形成相关。因此，解剖学因素对于冠脉ISR的发生和发展具有重要影响，特别是在支架植入术后，需要考虑血管大小、血管钙化、病变特征和局部应力等因素，以制定适当的治疗和预防策略。

1.4 支架因素

支架因素对冠脉ISR的发生产生显著影响，其中包括支架类型、药物分布、药物类型、支架壁厚度和支架断裂等因素[2]。BMS和DES在内膜积聚的时间和过程上存在明显差异。对于BMS，植入后6-8个月晚期管腔丢失，在植入后即刻最小管腔直径减去随访时的最小管腔直径趋于峰值，然后随时间逐渐减少。相反，DES植入后的5年内，新生内膜的积聚速度较慢，但仍在持续[2]。BMS-ISR与弥漫性或增殖性病变密切相关，而DES-ISR则与局部或边缘相关的NIH相关。BMS的引入克服了常规球囊血管成形术的局限性，降低了血管突然闭合、冠状动脉夹层和血管收缩性重塑的发生率。然而，在冠状动脉内植入BMS可能会引起血管损伤，从而导致成纤维细胞增殖和新内膜增生。DES-ISR可能涉及多种生物和机械机制，如耐药性、对药物或聚合物的过敏等，因此，解决此类具有挑战性的问题需要识别可被纠正的任何潜在机械问题。

2 冠脉ISR的致病机制

冠脉ISR的发生和发展是极其复杂的，涉及多种生物学和生理学过程。近年来，研究人员对冠脉ISR的致病机制进行了广泛的研究。目前普遍认为球囊及支架植入所造成的内皮损伤是再狭窄形成过程中一系列病理生理过程的开端。内皮剥脱和内皮下出血所导致的炎症反应在这个过程中起着关键作用，并由此引发了一系列增殖过程，包括血管平滑肌细胞的增殖和迁移、细胞外基质的形成以及新生内膜增生。在这个过程中，还涉及到血小板的激活、生长因子和促炎因子的释放、白细胞的参与、凝血纤溶系统的激活等多个生物系统的交互作用。尽管这个过程在生理学上是正常的，但目前仍无法解释在某些特定人群中为什么会过度激活。

2.1 内膜增殖和细胞增殖

冠脉ISR的生物学机制包括内膜增生和新生动

脉粥样硬化[2]。内膜增生是指在内膜区域积累了平滑肌细胞和细胞外基质。而新生动脉粥样硬化则表现为脂质泡沫巨噬细胞的积聚，伴有或不伴有坏死核心的形成和血管内膜钙化。支架植入后，血管内膜细胞受到支架的刺激，导致细胞增殖和内膜增殖，从而引发血管腔再次狭窄。最新研究表明[17-19]，内膜增殖与多种生物活性物质的释放密切相关，包括生长因子、细胞因子和炎症介质等。研究人员正在深入研究这些物质的作用机制，以寻找干预内膜增殖的策略。这些策略可能有助于控制内膜增殖，减少再狭窄的风险。

传统上，ISR的主要解剖结构基础是新生内膜增生，这主要是由血管平滑肌细胞的增殖引起的，通常在BMS植入后6-12个月内达到高峰[2]。然而，DES-ISR可能在植入数年后才达到峰值，被称为“晚追赶”现象。这可能是由于愈合延迟和持续的炎症反应，导致更频繁地发生“新动脉粥样硬化”。

总之，冠脉ISR的生物学机制涉及多个复杂的生物过程，包括细胞增殖、生长因子和炎症介质的释放，以及新动脉粥样硬化的形成。深入了解这些机制将有助于制定更有效的预防和治疗策略，以降低ISR的发生率。

2.2 血小板活化和血栓形成

支架植入后，血小板在血管内被激活，这会引发血小板的聚集和血栓形成，最终导致血管再次狭窄。最新的研究强调了抗血小板治疗在减少ISR方面的重要性[20]。为了实现这一目标，研究人员正在积极研发新型的抗血小板药物和治疗方案[5]。比如，双重抗血小板治疗（Dual Antiplatelet Therapy，DAPT），它是两种药物的组合：一种是阿司匹林，另一种是二磷酸腺苷受体（$P2Y_{12}$）抑制剂，如氯吡格雷。这些药物与血小板上的$P2Y_{12}$受体结合，从而防止血小板进一步聚集[21]。这些药物和治疗方案旨在更有效地抑制血小板活化，减少血小板聚集，从而减少血管内血栓的形成。最新的研究发现，与标准方案相比，利伐沙班联合阿司匹林可安全改善股腘动脉ISR药物洗脱球囊术后随访结果[22]。紫杉醇在用于冠脉血运重建和预防ISR的药物包被球囊和药物洗脱支架时，除了其抗增殖作用外，还可能提供其他益处[23]。这些新型药物和治疗方案可能会在未来为冠脉ISR的预防和治疗提供更有效的手段。

2.3 炎症反应

炎症在冠状动脉再狭窄的发生和发展中扮演着关键的角色。一旦支架植入，血管内就会发生炎症反应，这一反应会刺激细胞增殖和血管重塑，最终导致再次狭窄。这个过程涉及多种细胞类型和细胞因子的参与，包括巨噬细胞、T细胞、白介素等。

高血清C反应蛋白水平与BMS植入后再狭窄的发生有关，水平升高可预测冠状动脉狭窄患者PCI术后的预后情况[24]。此外，炎症反应在一定程度上具有高度遗传性质，某些炎症因子的基因多态性与再狭窄风险相关[25]。肿瘤坏死因子（Tumor Necrosis Factor，TNF）的基因启动子的多态性（-238G>A和-1031T>C）被证实与再狭窄的风险降低相关，而这种多态性均导致血清中TNF水平下降[26]。Monraats等[27]对炎症因子的基因多态性在ISR中的作用进行了综合研究，在3 104名接受PCI治疗的患者中，研究人员发现了几个基因变异与ISR风险之间的相关性。他们观察到β2肾上腺素能受体的16Gly变异与靶血管再狭窄的风险增加相关。这一发现表明，这一特定基因多态性可能使患者更容易发展为ISR，可能与免疫系统的调节或炎症反应有关。相反，研究还发现*CD14*基因的一种多态性（-260T/T）以及集落刺激因子2（*CSF2*）基因（1944C/C）和嗜酸性粒细胞趋化因子（*CCL11*）基因（-1328A/A）的罕见等位基因与再狭窄的风险降低相关。这些基因变异可能在某种程度上提供了保护机制，使患者不太容易发生ISR。如果这些发现在其他研究中得到证实，那么这些因素对再狭窄风险的评估和干预将具有重大的临床意义。通过分析患者的基因型，医生可以更好地预测患者是否容易发展ISR，从而采取更加有针对性的治疗措施，改善患者的预后。此外，最新的RACHEL实验还表明[28]，ISR与增生性皮肤愈合、特异性免疫和内皮细胞谱之间存在相关性。这一发现进一步强调了炎症和免疫系统在ISR发展中的关键作用。通过深入研究这些相互关联的炎症因素，可以更好地理解ISR的发病机制，并有望开发更有效的靶向炎性小分子的干预策略来预防和治疗ISR。比如，最新的研究发现，经糖基化工程血小板膜包被的IL-10纳米颗粒可以有效减少血管损伤后的再狭窄[29]。

2.4 血管重塑

血管重塑在再狭窄的发生中扮演着重要角色。支架植入后，血管会发生一系列重塑过程，包括血管壁的增厚和重构。细胞外基质、基质金属蛋白酶（Matrix Metalloproteinases，MMPs）和细胞外信号调节在其中发挥重要作用。

MMPs是一类在细胞外基质成分降解中发挥关

键作用的酶。研究表明，血清中MMP2、MMP3和MMP9水平升高与再狭窄风险增加之间存在关联[30-31]。细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1B参与了血管平滑肌细胞增殖的调控，Abdelaziz等[32]报道，携带细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子1B基因的Rs36228499-CC基因型患者在支架植入术后更容易发生再狭窄。此外，一氧化氮作为一种血管扩张分子，具有抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移的作用，一氧化氮合酶（Nitric Oxide Synthase，NOS）的表达减少也与再狭窄有关。然而，目前关于NOS遗传变异对再狭窄风险的作用尚有不一致的结论[33-34]，因此只能假设一氧化氮只有在特定的生理条件下才会发挥作用，如血管内皮功能障碍。有研究指出*NOS3*基因的多态性与合并代谢综合征患者的再狭窄有关，而与非代谢综合征患者的再狭窄无关，验证了这一假设[33]。因此，*NOS3*基因的多态性可以作为一种遗传标志物，用于预测患者是否容易发生再狭窄，并为个体化治疗提供有益信息。

2.5 基因调控

ISR的复杂发病机制涉及多个基因的调控，多项研究表明，即使在排除混杂因素的影响后，有ISR病史的患者仍然表现出明显高于对照组的患病率，提示遗传因素在ISR的发生中可能起着关键作用。多个基因的多态性已被发现与ISR相关[35]。这些基因涉及多个生物学过程，如细胞周期调控（*CCNB1*、*p27kip1*、*eNOS*、*miRNA-146a*和*p53*）；炎症（*IL1B*、*IL1RN*、*IL8*、*IL18*、*TNFa*、*CD18*、*CD14*、*ICAM1*和*CX37*）；氧化应激（*RAGE*、*eNOS*和*HO1*）；代谢/激素调节（*ALOX5AP*、*VDR*、*aER*、*MTHFR*、*Adiponection*、*ADA*、*UPC3*和*FBG*）；凝血/血栓形成（*FGB*、*X1*、*PAI-1*和*RP2Y12*）；表观遗传调控（*KAT2B*）；基质沉积和降解（*MMP12*）以及肾素血管紧张素醛固酮系统（*ACE*和*AGTR1*）等[36]。虽然许多基因与ISR的风险增加相关，但也有一些基因在ISR的发展中起保护作用[37]。这表明ISR的遗传基础是复杂的，不仅包括促进疾病发展的因素，还包括对抗疾病的因素。这些研究揭示了遗传因素在ISR中的关键作用，为个体化治疗提供了潜在的机会。通过了解这些基因的功能和调控机制，我们可以寻找新的方法来干预ISR的发生。

总体而言，冠脉ISR的致病机制非常复杂，涉及多种细胞和分子水平的相互作用。最新的研究进展在深入理解这些机制的同时，为预防和治疗ISR提供了新的目标和策略。然而，仍需要进一步的研究来验证这些发现，并将其转化为临床实践中有效治疗手段。

3 冠脉ISR的预防与治疗

治疗冠脉ISR的一般原则与治疗先天性冠状动脉狭窄的原则相似，但由于支架存在的特殊性，需要有额外的考虑。对于冠脉ISR的治疗，首要任务是识别并解决导致原始支架失效的问题，以避免再次发生狭窄。为了攻克这一挑战，研究人员已经引入了新技术和材料，以改进冠状动脉介入手术。其中，携带或不携带特定聚合物的药物洗脱支架和聚合物生物可降解支架是值得关注的创新。药物洗脱支架可以携带特定药物，有助于预防再狭窄的发生。聚合物生物可降解支架则具有生物降解性质，随着时间逐渐分解，减少了对支架的依赖，从而有望降低复发的风险。此外，支架设计技术的不断进步和纳米装置传送药物的应用也有助于降低PCI术后的不良事件发生率。近年来，针对冠脉ISR的研究不断深入，旨在寻找更有效的预防和治疗方法。

3.1 放射治疗

血管内放射治疗自2000年左右开始应用于ISR的治疗，它是一种通过导管将高剂量辐射输送至血管病变局部的治疗策略。尽管在一段时间内被广泛应用，但随着DES的普及以及放射疗法本身存在的一些缺陷未能得到解决，其使用率逐渐下降。对于BMS-ISR，放射治疗的效果不如DES治疗，容易产生边缘效应和晚期再次ISR。然而，需要指出的是，放射治疗在一些情况下仍然具有一定的优势。它能够有效抑制内膜增生，尤其适用于那些出现反复多次内膜增生的ISR患者，以及不适合再次植入DES的患者[38]。这意味着对于一些特定的ISR亚型，放射治疗仍然是一种有效的治疗选择。

3.2 切割球囊血管成形术

切割球囊血管成形术在降低ISR的发生几率方面具有潜力。它的优势在于可以显著减少内膜的撕裂和血管的弹性回缩，从而降低ISR的风险。然而，切割球囊在实际应用中并不太常见，特别是自2010年Park等[39]提出切割球囊可能增加心肌梗死风险的猜测后，对其使用提出了疑虑。尽管存在一些争议和担忧，相较于传统球囊，切割球囊在某些情况下仍具有明显的优势。它在处理原发血管病变、支架再狭窄以及处理血管的开口和分叉病变时，能够提供更为显著的扩张效果。此外，切割球囊还可以作为金属支架、可降解支架和药物球囊等治疗手段的预处理工具，为后续的治疗创造更为有

利的条件，协助完成复杂冠状动脉病变的处理工作。因此，未来可能还需要更多的研究来明确切割球囊在不同情况下的适应证和效果，以进一步指导临床实践。

3.3 血管内碎石术

血管内碎石术（Intravascular Lithotripsy，IVL）是一项有前景的新疗法，它通过提供局部的脉动声压波，释放能量来去除钙化的冠状动脉斑块。在处理新生的钙化冠状动脉病变时，IVL可诱导钙化斑块的断裂和动脉粥样硬化的消融[40]。然而，在处理严重钙化的病变时，通常需要先使用高压非顺应性球囊或切割球囊进行一些病变修饰，以提高IVL的可传导性，避免对IVL球囊的潜在损伤。近期的研究已经开始评估IVL作为治疗高度钙化新动脉粥样硬化引发ISR的效果[41]。尽管这些研究尚未进行大量随机对照试验，但它们为IVL作为一种治疗高度钙化病变的方法提供了有益的初步信息。这表明IVL可能在处理这些复杂病变时具有潜在的应用前景[41]。然而，需要进一步的研究来验证IVL的安全性和有效性，并进一步明确其在不同类型的钙化病变和患者群体中的适应证。

3.4 药物洗脱支架

DES是近年来冠状动脉介入治疗领域的热点之一。这种支架具有药物释放的功能，通过持续释放抑制血管再狭窄的药物来预防再狭窄。多项临床试验证实，相较于传统BMS，DES显著降低了冠脉ISR的发生率，特别是Everolimus和Zotarolimus等药物洗脱支架，表现出出色的长期治疗效果[42]。这些支架可以通过调节药物释放速度和类型来实现个体化治疗，以满足不同患者的需求。与BMS相比，DES的关键优势在于它将金属支架平台与释放抗增殖药物的聚合物相结合，从而抑制了内皮增生和降低了再狭窄的风险，进而提高PCI治疗的成功率[43]。由于ISR存在复发的倾向，因此对于DES相关的再狭窄，再次植入支架可能并不是最佳选择。然而，在BMS相关的再狭窄情况下，再次植入DES支架已被证明可以显著改善患者的症状。虽然尚未被充分证实，但有关个体对特定洗脱药物的耐药性为再狭窄的发生因素的假设为其他药物洗脱支架用于冠脉ISR治疗提供了部分理论基础[43]。最近使用兔髂动脉模型的研究表明，一种新型甘草酸包被洗脱支架可以显著促进再内皮化和改善动脉血管状况，这为探索治疗ISR的新方法提供了希望[44]。最新的研究提出了一种新型光热消融方法，该方法采用纳米增强型产热支架进行支架内血栓的非侵入性治疗。它的光热活性是通过在裸金属支架上涂覆金纳米棒使其产生一层薄薄的金等离子体膜来制造的[45]。

尽管随着DES技术的不断迭代和改进，已经明显减少了ISR的发生率，但是仍然存在全球范围内的ISR负担，这是一个严重的临床问题。实际上，即使在应用最新的DES支架的情况下，每年仍有1%~2%的患者需要TLR，而首次发生ISR的患者中，10%~20%的患者会经历ISR的复发[42]。这表明目前的治疗方法尚不能完全满足治疗ISR的需求，因此需要进一步的研究来拓展和丰富ISR的治疗方案，以降低ISR对患者的不利影响，提高治疗的有效性和持久性。

3.5 新型药物治疗

除了DES，研究人员还积极寻找新型药物来预防和治疗ISR。这些药物通过不同途径，如抑制内膜增殖、减少炎症反应和改善内皮功能等发挥其抗再狭窄的作用。目前，一些药物已经进入了临床试验阶段，针对细胞增殖、炎症和血小板聚集等关键生物学过程进行干预。Sirolimus类和Paclitaxel类药物在初步实验中显示出抑制血管再狭窄的潜力[46]。这些药物通过调控细胞增殖等机制，有望成为有效的治疗选项。

炎症在ISR的发病机制中扮演关键角色，因此，使用泼尼松来预防ISR具有理论基础。IMPRESS临床试验的结果显示，口服泼尼松对冠状动脉BMS植入患者的预后有益[47]。Pesarini等[48]发现大剂量口服泼尼松可能通过减少TNF的释放来减少晚期管腔丢失。另外，全身应用西罗莫司（雷帕霉素）和西洛他唑也被证明可以减少血管损伤后的新生内膜增生，从而降低ISR的发生风险[46,49]。然而，这些药物可能存在一定的毒性和副作用，目前主要作为BMS植入的辅助治疗手段使用。随着研究者的不断努力，未来有望发现有效且安全的新型药物来预防和治疗冠脉ISR。

3.6 血管成像技术

一旦出现ISR问题，血管成像技术变得至关重要，它可以通过帮助解决潜在的问题并指导制定治疗方案。此外，血管成像还可用于评价再狭窄干预的效果[50]。然而，随着不同治疗方案不断涌现，需要更多的证据来明确定义患者/病变特异性特征。通过深入了解这些特征，医生可以更好地定制个性化治疗方案，以改善临床治疗的结果[50]。

血管内超声成像（Intravascular Ultrasound，IVUS）和光学相干断层扫描（Optical Coherence

Tomography，OCT）是两种常用的高分辨率血管成像技术，可提供详细的支架图像和血管壁信息。近年来，IVUS和OCT技术在冠脉ISR的诊断和评估中发挥着越来越重要的作用[51]。通过血管内成像，我们可以进行系统地调查，深入了解再狭窄的程度和特征，这有助于评估ISR的潜在机制，并优化任何必要的再次干预的结果。在某些情况下，超声引导下血管内BMS植入可适度减少ISR的风险，从而减少需要进行多次血运重建的情况。最近的一项两阶段、多中心、随机试验发现，与单独的血管造影指导相比，超声引导下血管内植入当代药物洗脱支架导致心脏死亡、靶血管心肌梗死或临床驱动的血运重建的1年复合结局率较低[52]。在复杂冠状动脉病变的患者中，OCT引导下的PCI与IVUS引导下的PCI相比，心脏原因死亡、靶血管相关性心肌梗死或靶血管重建术的主要复合事件的风险相似[53-54]。IVUS的成本效益已经得到证实，尤其是对于那些ISR风险较高的患者。然而，在一些国家，由于补偿不足，费用可能会限制这些高级成像技术得到广泛采用。因此，类似的研究也需要针对OCT进行，从而更广泛地推广其在临床实践中的应用，为患者提供更精确地诊断和治疗选择。

3.7 生物可降解支架

生物可降解支架是一种新型的支架设计，其材料具有逐渐降解的特性，因此不会在血管内留下永久性的金属支架，从而避免了长期留置金属支架可能引发的并发症。最新研究表明，生物可降解支架在减少ISR方面具有潜在的优势[55]。这些支架能够提供必要的支撑和药物释放，然后逐渐降解，同时促进血管自身的修复能力。然而，尽管生物可降解支架在防止ISR方面呈现出前景，但仍需要进一步的长期随访研究来验证其安全性和持久性[56]。这是因为支架的降解速度、材料特性以及对血管的影响需在更广泛的患者群体中进行更深入地研究和观察。随着时间的推移，我们将更全面地了解这些支架在长期治疗效果和患者安全性方面的表现。

3.8 细胞治疗和基因治疗

细胞治疗和基因治疗作为新兴领域，为治疗冠脉ISR提供了新的思路。其核心理念是通过促进血管的再生和修复来减少ISR的发生。一些研究探索使用不同类型的细胞，如干细胞和内皮祖细胞，以及基因修饰的细胞，来进行血管再生和修复，从而减少ISR的发生[57]。这些细胞治疗的目标是通过引导体内的自然修复机制来改善血管的状态，减少内膜增生和再狭窄的风险。此外，基因治疗在预防ISR方面也取得了显著的进展。一些转基因疗法已经在动物模型中显示出改善ISR的有效性。新的基因传递方式，如基因洗脱支架，通过洗脱质粒DNA或腺病毒载体的方式进行基因传递来预防ISR的发生[58]。基因治疗因涉及复杂的基因传递和表达机制，所以其在临床应用方面还面临着许多技术和安全性的挑战。尽管这些治疗方法还处于实验室和临床试验阶段，但初步的研究结果已经显示出了它们的有效性和安全性，这为未来的治疗提供了巨大的潜力。

3.9 冠状动脉搭桥术

冠状动脉搭桥（Coronary Artery Bypass Grafting，CABG）通常被视为治疗ISR的最后一道防线，在多支血管ISR、弥漫性ISR、重复性DES-ISR、ISR强烈遗传易感性的情况下应首选CABG术治疗再狭窄。与PCI相比，CABG具有较低的TLR风险[59]。这意味着在术后，患者需要较少的再次干预或修复程序，从而降低术后并发症和再次狭窄的风险。此外，在接受PCI的患者中，当心外膜大血管出现复发性ISR时，可考虑CABG。然而，CABG仍然是一种创伤性的、涉及胸腔的开放性手术，因此伴随着一定的手术风险和康复期。治疗决策需要充分考虑患者的整体健康状况、ISR病变的严重程度以及患者的个体化需求。

4 展望

在针对冠脉ISR的治疗中，是否可以根据患者的临床特征和病理机制制定个体化的治疗方案，是一个备受关注的问题。个体化治疗理念强调每位患者的独特性，旨在更精准地匹配治疗策略，从而提高治疗的效果和预后。个体化治疗的实现依赖于多种因素，其中包括患者的遗传背景、生理特征、疾病严重程度以及治疗反应等。通过深入分析患者的基因组信息，可以识别出可能与ISR发病相关的基因变异，从而为个体化治疗的制定提供依据。此外，患者的代谢状态、药物代谢途径和药物敏感性等也可能影响治疗的效果，因此在制定个体化治疗方案时需要综合考虑这些因素。个体化治疗不仅可以在治疗方案的选择上进行个性化调整，还可以在治疗过程中进行动态监测和调整。随着治疗的进行，及时评估患者的治疗反应和不良事件，根据实际情况进行调整，有助于优化治疗效果和减少不必要的风险。

参考文献

[1] KAWAI K, VIRMANI R, FINN A V. In-stent restenosis [J]. Interv Cardiol Clin, 2022, 11(4): 429-443.

[2] 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.

[3] 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.

[4] ESPOSITO G, BARBATO E, BARTUNEK J. Burden of in-stent restenosis: Shall we overcome? [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2021, 14(9): e011292.

[5] 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.

[6] JAKUBIAK G K, PAWLAS N, CIESLAR G, et al. Pathogenesis and clinical significance of in-stent restenosis in patients with diabetes[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(22): 11970.

[7] ZHAO S S, JIANG Z Z, WEI B, et al. The preoperative triglyceride-glucose index has a positive effect on predicting the risk of short-term restenosis after carotid artery stenting: A retrospective cohort study[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1159601.

[8] NAGY F T, GHEORGHITA D, DHARMARAJAN L, et al. Oral health of patients undergoing percutaneous coronary intervention-a possible link between periodontal disease and in-stent restenosis[J]. J Pers Med, 2023, 13(5): 760.

[9] HU H, WANG S, TANG G, et al. Impact of anemia on in-stent restenosis after percutaneous coronary intervention [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2021, 21(1): 548.

[10] HASDAI D, GARRATT K N, GRILL D E, et al. Effect of smoking status on the long-term outcome after successful percutaneous coronary revascularization[J]. N Engl J Med, 1997, 336(11): 755-761.

[11] PELL J P. Does smoking cessation reduce the risk of restenosis following coronary angioplasty? [J]. Heart, 2000, 84(3): 233-234.

[12] BINDER B R. Thrombin is bad, accepted; but is smoking good to prevent restenosis? [J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(10): 2188-2190.

[13] HU W, JIANG J. Hypersensitivity and in-stent restenosis in coronary stent materials[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2022, 10: 1003322.

[14] YI Y, WANG B, LI C. Sensors-based monitoring and treatment approaches for in-stent restenosis[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2023, 111(2): 490-498.

[15] HASSAN A K, BERGHEANU S C, STIJNEN T, et al. Late stent malapposition risk is higher after drug-eluting stent compared with bare-metal stent implantation and associates with late stent thrombosis[J]. Eur Heart J, 2010, 31(10): 1172-1180.

[16] CAMAJ A, GIUSTINO G, CLAESSEN B E, et al. Effect of stent diameter in women undergoing percutaneous coronary intervention with early-and new-generation drug-eluting stents: From the WIN-DES collaboration[J]. Int J Cardiol, 2019, 287: 59-61.

[17] QIN Y, SHAO B, REN S H, et al. Interleukin-37 contributes to endometrial regenerative cell-mediated immunotherapeutic effect on chronic allograft vasculopathy [J]. Cytotherapy, 2024, 26(3): 299-310.

[18] BOOSANI C S, BURELA L. The exacerbating effects of the tumor necrosis factor in cardiovascular stenosis: Intimal hyperplasia[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(7): 1435.

[19] LI Q, LI Y, WU F, et al. IL-13 neutralization attenuates carotid artery intimal hyperplasia and increases endothelial cell migration via modulating the JAK-1/STAT-3 signaling pathway[J]. Cell Adh Migr, 2023, 17(1): 1-10.

[20] JANUSZEK R, BIL J, GILIS-MALINOWSKA N, et al. Long-term outcomes following drug-eluting balloon or thin-strut drug-eluting stents for treatment of in-stent restenosis stratified by duration of dual antiplatelet therapy (DEB-Dragon Registry) [J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2022, 18(1): 14-26.

[21] SINNAEVE P R, ADRIAENSSENS T. Dual antiplatelet therapy de-escalation strategies[J]. Am J Cardiol, 2021, 144 Suppl 1: S23-S31.

[22] WANG Z, SHENG L, GU H, et al. Rivaroxaban and aspirin in drug-coated balloon angioplasty for femoropopliteal in-stent restenosis: A retrospective cohort study[J]. Ann Vasc Surg, 2024, 108: 338-345.

[23] LIN K H, LI J Y, CHEN R J, et al. Paclitaxel exerts antiplatelet and antithrombotic activities: Additional benefit from use of paclitaxel-coated balloons and -eluting stents in coronary revascularization and prevention of in-stent restenosis[J]. Thromb Res, 2023, 225: 63-72.

[24] IBRAHIM A W. In-stent restenosis, the Achilles' heel of percutaneous coronary intervention: The predictive role of high-sensitivity C-reactive protein[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2019, 20(7): 542-543.

[25] KLASHAMI Z N, MOSTAFAVI A, ROUDBORDEH M G, et al. Investigating the relationship between the VNTR variant of the interleukin-1 receptor antagonist gene and coronary in-stent restenosis[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50 (10): 8575-8587.

[26] MONRAATS P S, PIRES N M, SCHEPERS A, et al. Tumor necrosis factor-alpha plays an important role in

restenosis development[J]. FASEB J, 2005, 19(14): 1998-2004.

[27] MONRAATS P S, PIRES N M, AGEMA W R, et al. Genetic inflammatory factors predict restenosis after percutaneous coronary interventions[J]. Circulation, 2005, 112 (16): 2417-2425.

[28] LOZANO I, BANGUESES R, RODRIGUEZ I, et al. In-stent restenosis is associated with proliferative skin healing and specific immune and endothelial cell profiles: Results from the RACHEL trial[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1138247.

[29] LI F, RONG Z, CHEN T, et al. Glycosylation-engineered platelet membrane-coated interleukin 10 nanoparticles for targeted inhibition of vascular restenosis[J]. Int J Nanomedicine, 2023, 18: 5011-5030.

[30] HOJO Y, IKEDA U, KATSUKI T, et al. Matrix metalloproteinase expression in the coronary circulation induced by coronary angioplasty[J]. Atherosclerosis, 2002, 161(1): 185-192.

[31] JONES G T, TARR G P, PHILLIPS L V, et al. Active matrix metalloproteinases 3 and 9 are independently associated with coronary artery in-stent restenosis[J]. Atherosclerosis, 2009, 207(2): 603-607.

[32] ABDELAZIZ T A, MOHAMED R H, GAD M M, et al. Single-nucleotide polymorphism of ADRbeta2 and CDKN1B genes in Egyptian patients with coronary artery in-stent restenosis[J]. Coron Artery Dis, 2022, 33(4): 277-283.

[33] ZHOU S, WANG Z, LIU Z, et al. Candidate gene of NOS3, MMP3, AGT, and AGT1R and pathway analyses for platelet reactivity and clinical outcomes of repeat revascularization after first PCI in Chinese patients[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(3): 507-518.

[34] TIMIZHEVA K B, AZOVA M M, AISSA A A, et al. Association of gene polymorphisms of some endothelial factors with stent reendothelization after elective coronary artery revascularization[J]. Bull Exp Biol Med, 2021, 171 (2): 194-197.

[35] DAI X, WIERNEK S, EVANS J P, et al. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction[J]. World J Cardiol, 2016, 8(1): 1-23.

[36] AZOVA M, TIMIZHEVA K, AIT AISSA A, 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.

[37] GHOLAMI M, BORHAN DAYANI S, MEHRPOOYA M, et al. ADA gene haplotype is associated with coronary-in-stent-restenosis[J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(10): 6665-6671.

[38] DETLOFF L R, HO E C, ELLIS S G, et al. Coronary intravascular brachytherapy for in-stent restenosis: A review of the contemporary literature[J]. Brachytherapy, 2022, 21 (5): 692-702.

[39] PARK S J, KIM K H, OH I Y, et al. Comparison of plain balloon and cutting balloon angioplasty for the treatment of restenosis with drug-eluting stents vs bare metal stents [J]. Circ J, 2010, 74(9): 1837-1845.

[40] BRUNNER F J, BECHER P M, WALDEYER C, et al. Intravascular lithotripsy for the treatment of calcium-mediated coronary in-stent restenoses[J]. J Invasive Cardiol, 2021, 33(1): E25-E31.

[41] KASSAB K, KASSIER A, FISCHELL T A. Intracoronary lithotripsy use for in-stent restenosis, including multilayer ISR[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2022, 44: 10-13.

[42] PARFREY S, SIU V, GRAHAM J J, et al. Evaluation and management of drug-eluting stent in-stent restenosis[J]. Curr Opin Cardiol, 2023, 38(5): 433-440.

[43] AOKI J, TANABE K. Mechanisms of drug-eluting stent restenosis[J]. Cardiovasc Interv Ther, 2021, 36(1): 23-29.

[44] TENG S, ZHU Z, LI Y, et al. A novel glycyrrhizin acid-coated stent reduces neointimal formation in a rabbit iliac artery model[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1159779.

[45] SINGH N, KULKARNI P P, TRIPATHI P, et al. Nanogold-coated stent facilitated non-invasive photothermal ablation of stent thrombosis and restoration of blood flow [J]. Nanoscale Adv, 2024, 6(5): 1497-1506.

[46] ALI R M, ABDUL KADER M, WAN AHMAD W A, et al. Treatment of coronary drug-eluting stent restenosis by a sirolimus - or paclitaxel-coated balloon[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12(6): 558-566.

[47] VERSACI F, GASPARDONE A, TOMAI F, et al. Immunosuppressive therapy for the prevention of restenosis after coronary artery stent implantation (IMPRESS Study) [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40(11): 1935-1942.

[48] PESARINI G, AMORUSO A, FERRERO V, et al. Cytokines release inhibition from activated monocytes, and reduction of in-stent neointimal growth in humans[J]. Atherosclerosis, 2010, 211(1): 242-248.

[49] TAN Q, CHEN Z, WU H, et al. A systematic review and Meta-analysis of efficacy and safety of cilostazol prescription in patients with femoropopliteal peripheral artery disease after endovascular therapy[J]. J Endovasc Ther, 2024: 15266028241241248.

[50] ABOUELNOUR A, GORI T. Intravascular imaging in coronary stent restenosis: Prevention, characterization, and management[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 843734.

[51] PENG C, WU H, KIM S, et al. Recent advances in transducers for intravascular ultrasound (IVUS) imaging [J]. Sensors (Basel), 2021, 21(10): 3540.

[52] LI X, GE Z, KAN J, et al. Intravascular ultrasound-guided versus angiography-guided percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes (IVUS-ACS): A two-stage, multicentre, randomised trial[J]. Lancet, 2024, 403(10439): 1855-1865.

[53] 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.

[54] KANG D Y, AHN J M, YUN S C, et al. Optical coherence tomography-guided or intravascular ultrasound-guided percutaneous coronary intervention: The OCTIVUS randomized clinical trial[J]. Circulation, 2023, 148(16): 1195-1206.

[55] LI M, DENG D, CHEN Z, et al. Magnetic nanoparticle loaded biodegradable vascular stents for magnetic resonance imaging and long-term visualization[J]. J Mater Chem B, 2023, 11(16): 3669-3678.

[56] ZONG J, HE Q, LIU Y, et al. Advances in the development of biodegradable coronary stents: A translational perspective [J]. Mater Today Bio, 2022, 16: 100368.

[57] GORI T. Restenosis after coronary stent implantation: Cellular mechanisms and potential of endothelial progenitor cells (a short guide for the interventional cardiologist) [J]. Cells, 2022, 11(13): 2094.

[58] ALFERIEV I S, CHORNY M, WILENSKY R L, et al. Stent-based gene delivery for coronary disease[J]. Methods Mol Biol, 2022, 2573: 217-233.

[59] WANHA W, BIL J, KOLODZIEJCZAK M, et al. Percutaneous coronary intervention vs. coronary artery bypass grafting for treating in-stent restenosis in unprotected-left main: LM-DRAGON-registry[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 849971.

（上接第65页）

130(3): 622-627.

[9] NEEL G S, NAGEL T H, HOXWORTH J M, et al. Management of orbital involvement in sinonasal and ventral skull base malignancies[J]. Otolaryngologic Clinics of North America, 2017, 50(2): 347-364.

[10] TURRI-ZANONI M, LAMBERTONI A, MARGHERINI S, et al. Multidisciplinary treatment algorithm for the management of sinonasal cancers with orbital invasion: A retrospective study[J]. Head & Neck, 2019, 41(8): 2777-2788.

[11] KONUTHULA N, KHAN M N, PARASHER A, et al. The presentation and outcomes of mucosal melanoma in 695 patients[J]. International Forum of Allergy & Rhinology, 2017, 7(1): 99-105.

[12] NA'ARA S, MUKHERJEE A, BILLAN S, et al. Contemporary multidisciplinary management of sinonasal mucosal melanoma[J]. Onco Targets and Therapy, 2020, 13: 2289-2298.

[13] XIA J, PATEL H, GUO L, et al. The use of immunohistochemical staining in Mohs micrographic surgery for melanoma: A systematic review[J]. Archives of Dermatological Research, 2023, 315(10): 2769-2772.

[14] GUO R, JENKINS S M, JOHNSON B J, et al. Sinonasal mucosal melanoma: Role of tumor proliferative indices and pathological factors in survival[J]. The Laryngoscope, 2022, 132(12): 2350-2358.

[15] SUN S, ZHANG Y, HUANG X, et al. Sinonasal mucosal melanoma: Is there a need for elective neck irradiation? [J]. Radiotherapy and Oncology, 2023, 185: 109642.

[16] TSUSHIMA N, KANO S, YASUDA K, et al. Treatment outcomes of the patient with sinonasal mucosal melanoma: The role of endoscopic resection and postoperative radiotherapy[J]. International Journal of Clinical Oncology, 2023, 28(9): 1218-1226.

[17] LAI Y, MENG X, LIU Q, et al. Impact of adjuvant therapy on survival for sinonasal mucosal melanoma[J]. Acta Oto-Laryngologica, 2020, 140(1): 79-84.

[18] KLEBANER D, SADDAWI-KONEFKA R, FINEGERSH A, et al. Immunotherapy in sinonasal melanoma: Treatment patterns and outcomes compared to cutaneous melanoma[J]. International Forum of Allergy & Rhinology, 2020, 10(9): 1087-1095.

[19] HANAOKA Y, TANEMURA A, TAKAFUJI M, et al. Local and disease control for nasal melanoma treated with radiation and concomitant anti-programmed death 1 antibody[J]. The Journal of Dermatology, 2020, 47(4): 423-425.

[20] SCHERZAD A, STÖTH M, MEYER T J, et al. Multimodal treatment and immune checkpoint inhibition in sinonasal mucosal melanoma: Real-world data of a retrospective, single-center study[J]. European Archives of Oto-rhino-Laryngology, 2023, 280(9): 4215-4223.

[21] HO J, MATTEI J, TETZLAFF M, et al. Neoadjuvant checkpoint inhibitor immunotherapy for resectable mucosal melanoma[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 1001150.