

可降解冠状动脉支架的应用现状

李禄丰, 刘焕云, 赵晓辉(解放军第三军医大学新桥医院心血管内科, 全军心血管病研究所, 重庆市 400037)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 理想的可降解冠状动脉支架能在植入前期维持血管的通畅, 血管生理功能恢复后完全降解, 临床试验已证实其可行性与安全性, 未来将在病变复杂的患者上继续试验。
- 2 文章增加的新信息: 可降解支架还能够与内皮祖细胞、雌激素等有助于血管功能更快恢复的细胞或物质结合起来。
- 3 临床应用的意义: 目前大量用于临床的是药物洗脱支架, 且药物洗脱支架的设计及工艺等均在不断的改进, 但是由于药物洗脱支架本质上还是金属支架, 一旦植入就要陪伴患者终身, 患者需要长期服用抗血小板药物。可降解支架在植入一段时间后完全降解, 不会对血管造成阻碍, 是最理想的冠脉支架, 未来必将取代药物洗脱支架成为冠状动脉介入治疗最重要的一部分。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 生物降解支架; 聚合物; 冠心病; 冠状动脉介入; 综述

主题词:

生物相容性材料; 支架; 冠状动脉狭窄; 综述

摘要

背景: 生物可降解支架的出现为第四次冠状动脉介入治疗革命带来新的曙光, 不仅可以解决术后血管急性闭塞的问题, 还可以在一定的时间内完全吸收。

目的: 综述可降解冠状动脉支架的应用现状。

方法: 通过 PubMed, CBM, embase 等检索数据库搜索近年来可降解血管内支架相关内容。

结果与结论: 可降解聚合物支架、可降解镁合金支架及可降解铁合金支架为目前主要研究的 3 大生物可降解支架系统。大量临床试验已证明生物全降解支架的长期安全性和可靠性, 不久的将来必将取代现有的药物涂层支架, 成为经皮冠状动脉介入治疗的主要手段。目前生物全降解支架仍有其局限性, 体现在支架的机械性能和降解速率及两者之间的关系, 以及暂时未进行复杂冠状动脉病变临床试验。血管恢复正常的生理功能需要 6-12 个月, 支架在 12-24 个月之内降解可以认为是合理的。目前得到广泛认可的是聚乳酸与聚羟基乙酸共聚形成的聚(乙交酯/丙交酯)二元共聚物作为支架的骨架, 通过调节聚乳酸与聚羟基乙酸的比例可以在支架力学性能和降解速率这两者之间取得一个较为合适的平衡。让这种支架既具有良好的力学性能, 又能在血管恢复正常生理功能以后完全生物降解。

李禄丰, 刘焕云, 赵晓辉. 可降解冠状动脉支架的应用现状[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(8):1270-1276.

Application situation of degradable coronary stents

Li Lu-feng, Liu Huan-yun, Zhao Xiao-hui (Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, PLA Institute of Cardiovascular Disease, Chongqing 400037, China)

Abstract

BACKGROUND: The appearance of biodegradable stents brings a new dawn for the fourth coronary intervention revolution. They not only can solve the problem of postoperative acute occlusion of blood vessels, but also can be completely absorbed after a certain time.

OBJECTIVE: To summarize the application status of biodegradable coronary stents.

METHODS: PubMed, CBM and embase were searched for articles related to biodegradable intravascular stents.

RESULTS AND CONCLUSION: Biodegradable polymer stents, biodegradable magnesium stents and biodegradable iron stents are currently the three major research biodegradable stent systems. Numerous clinical trials have demonstrated the long-term safety and reliability of the biological degradation stents, and in the near future they will replace the existing drug-eluting stents as the primary means of percutaneous coronary intervention. Biodegradable stents currently still have their limitations, which are reflected in the relationship between mechanical properties and degradation rate and cannot be applied to complicated coronary patients temporarily. It takes 6-12 months to restore normal physiological function of blood vessels, and it can be considered reasonable that degradation of stents is completed in 12-24 months. Poly(lactic-co-glycolic) produced by polylactic acid and polyglycolic acid is currently widely recognized as the stent's framework. We can get a more appropriate balance between the mechanical properties of the stent and the degradation rate by adjusting the ratio of polylactic acid and polyglycolic acid. This stent not only has good mechanical properties, but also can be completely biodegradable after the restoration of normal function of blood vessels, which has a broad research

李禄丰, 男, 1989 年生, 四川省宜宾市人, 汉族, 解放军第三军医大学新桥医院全军心血管病研究所在读硕士, 主要从事心肌血管损伤与修复研究。

通讯作者: 赵晓辉, 博士, 硕士导师, 解放军第三军医大学新桥医院全军心血管病研究所, 重庆市 400037

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.08.020
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:2095-4344
(2014)08-01270-07
稿件接受: 2013-12-12

Li Lu-feng, Studying for master's degree, Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, PLA Institute of Cardiovascular Disease, Chongqing 400037, China

Corresponding author: Zhao Xiao-hui, M.D., Master's supervisor, Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, PLA Institute of Cardiovascular Disease, Chongqing 400037, China

Accepted: 2013-12-12

space.

Subject headings: biocompatible materials; stents; coronary stenosis; review

Li LF, Liu HY, Zhao XH. Application situation of degradable coronary stents. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(8):1270-1276.

0 引言 Introduction

冠状动脉介入治疗经历了经皮冠状动脉球囊成形, 裸金属支架及药物涂层支架3个具有标志性意义的阶段。冠状动脉球囊成形的出现第一次使人们发现了一种快速有效, 对患者损伤小的方法, 极大提高了急性冠状动脉综合征患者的生存率。但此方法不能使狭窄消失, 术后狭窄可能再次加重, 严重的可能发生冠状动脉急性闭塞。科学家们设计出一种支架, 在冠状动脉球囊成形后植入狭窄处可以使狭窄完全消失, 还可防止血栓的掉落, 极大减少冠状动脉急性闭塞的发生。大量随机研究表明, 冠状动脉介入后植入裸金属支架相比于溶栓疗法和球囊血管成形有更高的成功率和更好的临床结果^[1-2], 但裸金属支架在血管内长期存留可引起血管慢性损伤及内膜下平滑肌细胞增生, 导致血管再狭窄的发生^[3]。支架内再狭窄和血管再闭塞仍是限制冠状动脉介入治疗长期成功率的重要临床问题。药物洗脱支架是目前大多数患者行经皮冠状动脉介入手术时的首选。科学家发现通过在金属支架表面携带抗组织增生药物可抑制血管内膜增生, 降低支架内再狭窄发生率及重复靶血管血运重建率。但对大量病情复杂患者长期随访中发现另一个严重问题-晚期支架血栓形成^[4-6]。故支架植入后需长期服用双联抗血小板药物来抑制晚期支架内血栓的形成。支架内血栓可以急性发作(24 h内)、亚急性发作(30 d内)或者晚于1年(晚期)发作甚至在支架植入后更久(超晚期)发作。裸金属支架和药物洗脱支架1年内支架内血栓的发病率相似。但由于血管内皮及内膜恢复正常生理结构的延迟, 药物洗脱支架植入后需要更长时间的双联抗血小板治疗。长时间大剂量服药对患者的医从性及金属异物是巨大的挑战。生物可降解支架的出现为第4次冠状动脉介入治疗革命带来新的曙光。最近5-10年, 科学家们做出了相当大的努力来研发生物可降解支架。目前可降解支架技术已经逐渐成熟, 许多支架模型经过了预临床试验和临床试验, 在文章中主要陈述可降解支架技术的机制, 讨论目前可利用生物可降解支架的发展, 以及强调它们在心脏血管性疾病治疗方面的潜在价值。

可降解聚合物支架、可降解镁合金支架及可降解铁合金支架为目前主要研究的3大生物可降解支架系统。可降解聚合物支架采用高分子可降解聚合材料为骨架, 生物相容性较高, 且可以通过调整原材料间的比例来控制它的径向力和降解时间。缺点在于仍不能达到和金属

支架一样的机械性能, 对血管仍有刺激作用。目前研究较多的有IT支架、BVS支架、REVA支架、Ideal支架、Desolve支架、Xinsorb支架等; 镁合金支架优点之一是炎症反应较小, 其次能够产生负电荷(被证实有抗血栓形成的作用^[7]), 但脆性较大; 铁合金支架相较于镁合金支架能提供更强的支撑力, 但加快降解速率是亟待解决的问题。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 以“可降解冠脉支架(BES), 药物洗脱支架, 裸金属支架的相关研究; Bioabsorbable coronary stent, drug-eluting stent, bare metal stent”为检索词, 应用计算机检索PubMed, CBM embase数据库最近20年相关文献。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: ①冠状动脉单支病变。②成年人(年龄>18岁)或标准化动物。

排除标准: ①参与试验前存在严重的肝肾疾病, 恶性肿瘤等严重系统性疾病。②之前没有针对心脏疾病的药物治疗或者手术治疗。③年龄>75岁, 孕妇或神经官能症患者。

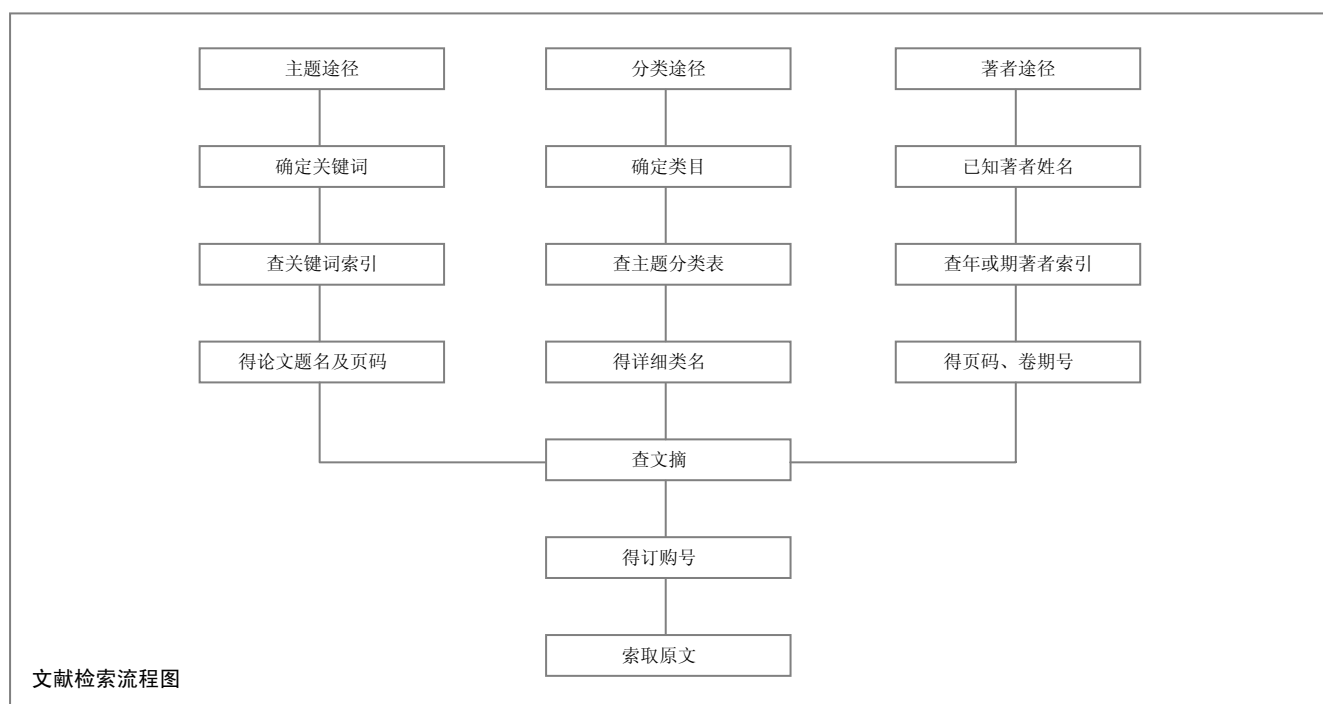
1.3 数据提取 共检索到12 134篇。其中中文文献185篇, 英文文献11 949篇, 排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献10 785篇, 纳入37篇符合标准的文献进行综述。

1.4 质量评价 符合纳入标准的37篇文献中, 文献[1-7]介绍了冠脉支架的发展, 文献[8-9]讲述支架的骨架材料, 文献[10-12]探讨了IT支架的研究现状, 文献[13-21]介绍了BVS的研究现状, 文献[22-25]介绍了REVA支架的研究现状, 文献[26-28]介绍了ideal支架的研究现状, 文献[29-31]介绍了DEsolve支架的研究现状, 文献[32]介绍了Xinsorb支架的研究现状, 文献[33-34]介绍了镁合金支架的研究现状, 文献[35-36]介绍了铁合金支架的研究进展, 文献[37]介绍了可以和降解支架相结合的相关研究。

2 结果 Results

2.1 可生物降解聚合物支架

2.1.1 支架材料构成 可生物降解高分子聚合物支架是目前可生物降解支架中研究最为广泛的一种。美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于人体的高分子聚合物包括



聚羟基乙酸、聚乳酸、聚对二氧环己酮、聚己内酯及聚三亚甲基碳酸酯。其中的聚乳酸有右旋和左旋之分。因只有左旋聚乳酸能被人体降解吸收,故一般选用左旋聚乳酸。在这些可降解材料中,综合考虑机械性能、生物相容性及可降解性,左旋聚乳酸,聚羟基乙酸尤其是它们的共聚物PLGA较适合作为支架材料。聚乳酸结晶度较高,硬度较大,生物降解需时较长,聚羟基乙酸则结晶度较低,硬度较小,生物降解需时较短,将这两种材料按照不同比例共聚得到的不同的PLGA将会具有不同降解速度,从而实现对完全降解时间的调控。Lincoff等^[8]通过实验证实高分子左旋聚乳酸支架(相对分子质量321 000)相比于低分子左旋聚乳酸支架与血管壁的生物相容性更好。Yamawaki等^[9]第一次研制出一种由左旋聚乳酸和酪氨酸及酶抑制剂构成的完全的生物可降解支架。通过在猪模型上做实验说明了这个支架的有效性和安全性并支持应用于人。

2.1.2 Igaki-Tamai(IT)支架 IT支架是第一种在人体内进行临床评估的完全可降解生物支架,由左旋聚乳酸组成,完全降解需要18~24个月。第一代IT支架采用螺旋曲折设计,该支架被安置在一个标准的血管成形的球囊上,随着球囊的扩张进行自我热膨胀。自1998至2012年,在大量动物实验证明左旋聚乳酸支架具有良好的生物相容性及支撑性能后^[3],人们对IT支架开展了一系列临床研究^[10],FIM(First-in-man)研究表明:IT支架(15例患者,19处病变,25个支架)在30 d内没有发生主要心血管不良事件或支架血栓形成事件,并且与裸金属支架相比,损耗指数为0.48(后期亏损/急性增益),这是生物可降解支架第一次没有引起内膜增生过多。目前Nishio等^[11-12]报道了一个前瞻性观

察研究对长期随访结果(>10年),有50例患者(63处病变)共植入84枚IT支架,10年全因死亡、心源性死亡、主要心血管不良事件的累积存活率分别是87%、98%和90%;靶病变血运重建率分别为第1年16%,第5年18%,第10年28%。尽管短期和长期随访结果很不错,但IT支架没能继续取得研究进展,主要是由于植入需要的引导管太大(8F)及需要使用热诱导促使自我膨胀,这可能会引起动脉壁坏死进而导致内膜过度增生或者增加血小板黏附,故难以将其用于临床应用。新一代IT支架整逐渐克服这些缺点,可以使用6F的引导管且不需要再膨胀过程中加热。目前此支架正在进行预临床评估。

2.1.3 BVS支架 BVS支架由美国的雅培公司开发,是一种以左旋聚乳酸为骨架,右旋聚乳酸为涂层,依维莫司为抗增殖药物的生物可降解支架。

在猪模型上进行组织学为基础的研究表明:支架植入后3年被完全吸收^[13]。第一代BVS支架(图1A)直径1.4 mm,厚度150 μm ,由细而直的桥连接的锯齿状圈状物构成,进行了ABSORB cohort A试验^[14]。该试验的目的是为了评估在单支冠状动脉病变患者置入这种支架的可行性与安全性,选择了30例有稳定或不稳定的冠状动脉缺血患者,主要心血管不良事件的终点是心源性死亡、心肌梗死、缺血性靶病变血运重建。4年跟踪随访显示主要不良心血管事件发生率为3.3%,仅有1例患者发生没有病理性Q波的心肌梗死^[15]。造影显示术后6个月和12个月的支架内管腔丢失率没有显著差异。血管内超声显像说明管腔面积的变化是由于支架早期回缩导致内膜增生所致^[16]。因为以上的缺陷,BVS支架经过重新设计,新一代BVS拥有更多的支柱能对血管壁提供

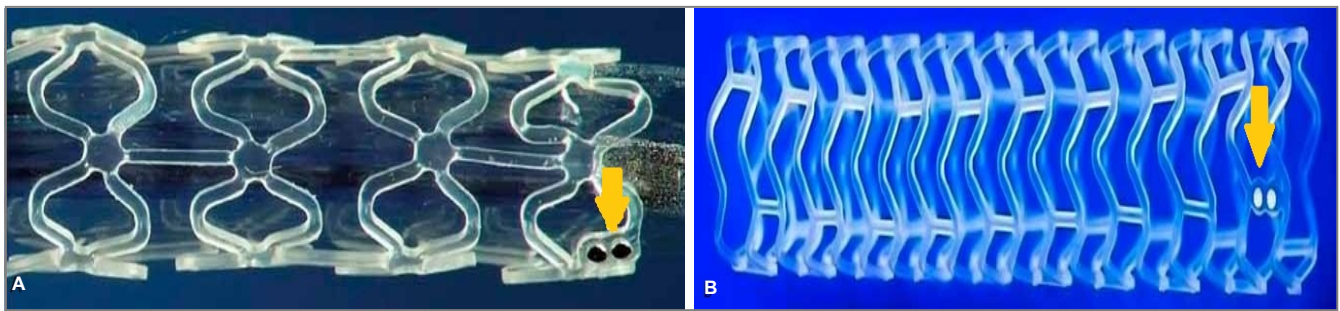


图1 第一代与第二代BVS生物可降解冠状动脉支架

图注: 图中A为第一代BVS, 厚度150 μm, 直径1.4 mm, 由细而直的桥连接的锯齿状圈状物构成。黄色箭头所示为一对不透射线的铂在每一个近端和远端边缘所做标记; B为第二代BVS, 厚度150 μm, 是由桥连接的锯齿状圈状物构成。支架式可透过射线的, 黄色箭头所示为一对不透射线的铂在每一个近端和远端边缘所做标记, 可以通过造影和其他成像方式可视^[21]。

更有力的支撑^[17]。第二代BVS支架(图1B)通过ABSORB cohort B试验进行测试。

ABSORB cohort B试验选择101例患者分别植入3.0 mm×18 mm可吸收BVS支架, 分为B1组($n=45$), B2组($n=56$)^[18-19]。B1组在半年和第2年, B2组在第1年和第3年行血管内造影及血管内超声等侵入性检查, 两组在随访第18个月是均性断层冠脉造影。发现与第一代BVS支架相比, 晚期支架回缩基本消失。6个月时的晚期管腔丢失为 (0.19 ± 0.18) mm, 3年后随访管腔丢失为 (0.27 ± 0.32) mm, 与Xience V依维莫司洗脱支架晚期丢失 (0.23 ± 0.29) mm相似。除了ABSORB cohort B试验, 还有ABSORB physiology、ABSORB 2、ABSORB EXTEND三个试验正在进行。Muramatsu等^[20]进行了有关BVS支架植入后分支血管阻塞的ABSORB-EXTEND试验。结果显示BVS比依维莫司洗脱支架能提供更持久的血管支持及将药物输送到血管内皮, 没有晚期支架内血栓和未来很难进行外科手术恢复血运重建等问题。该试验还表明: 与依维莫司洗脱金属支架相比, BVS有更高的小分支闭塞发生率。随着支架厚度的增加, 小分支闭塞的发生率还会进一步增加, 此问题有待通过改进支架工艺解决。

2.1.4 REVA支架 是由美国REVA医药公司研发的多聚(碘化酪氨酸烷基)碳酸酯支架, 降解产物有水、二氧化碳、乙醇及碘化酪氨酸烷基, 最后均可被人体吸收或排出体外, 完全降解需要36个月。第一代REVA支架(图2A)未负载抗增殖药物, 采用独特的“滑动和锁定”设计, 能在支架置入后提供不错的径向支撑力^[22]。第一代REVA支架的长期试验(55个月)在健康猪模型上进行, 试验指出: 一系列血管超声表明随访期间管腔面积逐渐增大^[23]。REVA支架的临床表现通过RESORB研究评价。血管造影显示25例有单支冠脉病变的患者植入此支架后最小管腔直径由 (0.88 ± 0.39) mm增加到 (2.76 ± 0.36) mm, 与目前金属支架的急性增益相似。然而在随访的4-6个月之间靶病变血运重建率增大, 为了解决这一问题, 科学家对支架结构进行了重新设计^[24]。改进后

的第二代ReZolve支架(图2B, 抗增殖药物为西罗莫司), 药物完全洗脱需要超过30 d, 支架完全降解需要1年, 通过提高聚合物强度及改进的“螺旋的滑动和锁定”设计进一步提高径向支撑力, 以减少支架弹性回缩。RESolve 西罗莫司洗脱可降解冠状动脉支架正在进行RESORB试验, 计划选择50例患者调查它的有效性和安全性。目前第二代ReZolve支架已经有了更高剂量的西罗莫司及更慢的药物释放系统, 并且支架制作工艺得到了改进, 在保证机械性能的前提下减小支架横截面积及厚度, 大规模的临床试验即将展开。

2.1.5 IDEAL支架 IDEAL支架是由美国生物吸收治疗公司研发的可完全生物吸收的球囊扩张支架, 骨干是聚酞酯和水杨酸, 雷帕霉素是涂层药物。预临床试验表明水杨酸有潜在的抗炎和抗血小板的特性, 在聚合物洗脱时可以减少狭窄, 促进血管恢复正常的生理功能^[26-27]。有研究对第一代BTI支架进行了“WHISPER”研究, 11例患者参与了这一研究^[28]。血管内超声提示由于药物携带量不足和药物释放过快导致了内膜形成增加。故第二代IDEAL支架优化了支架结构, 增加携带药物剂量, 减慢药物释放, 目前新一代的IDEAL支架正在进行预临床试验, 不久的将来即将开展临床试验。

2.1.6 DESolve支架 DESolve支架以左旋聚乳酸为骨架, 聚乳酸为聚合物涂层, Myolimus和Novolimus为抗增殖药物。这种支架的径向支撑力可以与Elixir的裸金属支架相比, 完全降解吸收需要二三年^[29]。为了证明其安全性和有效性, Verheye^[30]在16例单支病变长度小于1 cm的冠状动脉病变患者血管内植入直径3 mm的DESolve支架, 1例冠脉旁路移植患者在30 d随访时发生了靶血管血运重建, 1例患者在30-180 d的随访时间内发生了靶病变血运重建, 而在6个月随访期间没有心源性死亡、心肌梗死、支架内血栓的发生。在总结以上数据后, DESolve NX试验展开。这个试验计划选取120例患者, 随访6个月, 终点事件为晚期支架内病变消失。DESolve NX 2试验计划纳入更多的患者来证实该支架

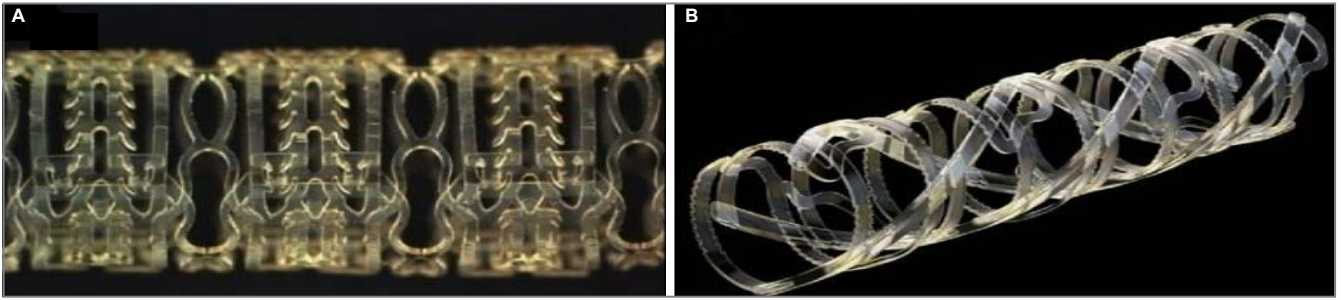


图2 第一代与第二代 REVA 可降解冠状动脉支架

图注: 图中 A 为第一代 REVA 支架, 采用“滑动和锁定”设计; B 为第二代 RESolve 支架, 采用“螺旋滑动和锁定”^[25]。

的有效性, 以及为 CE 认证提供更充足的证据, 将在不久之后展开^[31]。

2.1.7 Xinsorb 支架 Xinsorb 支架是负载西罗莫司的完全可吸收支架, 由聚(天冬氨酸-共-丙交酯)、聚(ϵ -己内酯)和聚乙交酯构成, 完全由中国自主研发。该支架是随着球囊扩张的, 通过不透辐射的标记物来确定其是否放置到正确位置。目前可利用的支架直径为 2.75–4.4 mm, 长度 12–28 mm。目前有试验研究通过和 Excel 药物洗脱支架(吉威医疗制品有限公司, 山东)比较来评估 Xinsorb 支架的可行性和有效性。沈雳等^[32]分别将 16 个 Xinsorb 支架和 Excel 支架植入猪冠状动脉内, 形态计量学结果表明相比于 Excel 支架, Xinsorb 支架的再狭窄率较低。尽管预临床试验已初步证实了该支架的可行性, 仍需要大量的预临床试验来确保其安全性与有效性。吉威公司计划在不久后进行 FIM 试验。

2.2 镁金属支架 镁是一种理想的生物可吸收材料, 因为它具有很低的血栓率及很好的生物相容性。将镁作为可生物吸收的材料的原因在于它是人体内组织器官的构成元素之一。由于降解速率过快, 通常情况下用于制作支架的是镁合金。可降解镁合金支架除了主要成分镁以外还含有 2% 的铝及 1% 的稀土金属(铈 Ce、镨 Pr、钕 Nd 等)。镁合金支架有媲美金属支架的机械性能。第一代镁金属支架-AMS1.0 在植入后 2 个月就被完全降解, 导致晚期血管回缩。为了解决这一问题, 科学家改进了制作工艺, 最新的一个版本(药物洗脱镁金属支架, DREAM2.0)降解过程延长到 6 个月。

Progress-AMS 试验验证了第一代镁金属支架的有效性, 该试验是非随机多中心试验, 受试对象为 63 例单支血管病变患者, 病变长度为 10–15 mm, 直径为 3.0–3.5 mm^[33]。4 个月随访期间靶病变血运重建率为 23.8%, 晚期管腔丢失为 (1.08 ± 0.49) mm。由于镁金属支架径向力过早的降低, 引起血管内膜增殖和管腔回缩, 使在第 12 个月时主要心血管不良事件发生率高达 26.7%。为了克服这一缺点, 科学家通过让支架负载抗增殖药物紫杉醇、重新设计支架的结构及调整镁合金的组成, 这样可以提供更强的径向力, 延长完全降解所需时间。新一代 DREAM1.0(药物洗脱可降解镁

金属支架)的有效性通过 biosolve-1 试验进行评估。在这个试验中, 46 例有单支冠脉病变患者被植入共 47 个支架^[34]。1 年随访期间主要心血管不良事件发生率为 7%(2 个靶病变血运重建及 1 个心肌梗死), 至于晚期管腔丢失尽管有所改善, 仍然高达 (0.52 ± 0.39) mm。第二代的 DREAM2.0 支架用西罗莫司替代紫杉醇作为抗增殖药物。预临床试验表明相比于前一个版本炎症反应降低, 血管内皮化率增加。下一步试验主要集中于开展临床试验及验证它治疗冠脉血管病变方面的安全性和有效性。

2.3 可降解铁合金支架 第一种可降解金属支架就是由 Armco 铁($Fe > 99.8\%$)制成的。铁元素是细胞色素、氧结合分子和许多酶的重要组成部分, 即使铁元素是生命必须元素, 过多或过少都是有害的。第一次铁支架植入没有发现明显的炎症反应或内膜增殖, 器官检查也没有发现铁中毒现象。由于铁具有良好的机械性能, 故它也是可降解金属支架的研究材料之一。2006 年 Peuster 等^[35]将纯铁支架(直径 6–12 mm, 开槽管设计)与 316L 钢支架分别植入 29 头猪的降主动脉, 随访 360 d 发现支架性能良好, 两者的血管内膜增殖无显著差异, 心、肺、脾、肾和腹主动脉旁淋巴结等部位经证明无铁过量现象。在铁支架植入部位附近, 未发现因降解产物的存在和堆积导致的局部或系统毒性表现。因此可以说铁是大尺寸可降解支架合适的材料。Waksman 等^[36]将铁支架植入幼年家猪的冠状动脉内, 钴铬支架植入相同数量的小鼠冠状动脉内作为对照。短期随访未发现支架开始降解时出现严重的炎症反应和纤维蛋白沉积, 长期随访结果表明铁支架降解速度太慢, 未来的研究方向集中于改进支架设计、调整铁合金支架构成和减小支架厚度来达到加快铁合金支架降解的目的。

2.4 目前生物可降解冠脉支架研究中有待解决的问题

2.4.1 支架机械性能及载药问题 目前研究的生物可降解支架的支撑性能仍无法与传统的金属支架相比, BVS1.0 和 AMS1.0 均出现了晚期支架回缩导致血管负性重构。大量研究表明, 在支架置入 6 个月内避免血管负性重构是必要的, 故未来需要不断寻找更佳的支架材料, 以及改进设计工艺来确保支架有效的支撑时间及

足够的支撑力。前期的Rezolve支架上负载的西罗莫司可能由于初始负载量过小, 或者洗脱过快、过早的完全洗脱使得对血管内膜的抑制消失, 不利于血管正常生理功能的恢复。未来可以通过不断改善药物释放系统及增大起始负载量来解决这一问题, 并且未来可以深入探究药物洗脱和支架完全降解之间的关系, 建立起完善的可降解支架系统。不同的药物作用不同, 未来可以将不同的抗增殖药物负载于支架上进行比较, 选择出抗增殖效果好, 完全洗脱时间又能和支架完全降解时间相匹配的药物, 甚至可以根据患者对药物的反应选择最适合的药物, 这一方面还有待大量试验加以证明和完善。

2.4.2 支架的骨架材料问题 目前研究较广泛、进行临床试验较多的可降解高分子聚合物支架, 最典型的如聚乳酸, 尽管具有一定的良好组织相容性, 降解后产生的乳酸仍会刺激周围血管, 引起的炎症反应甚至比金属支架还要严重。故未来希望能找到一种理想的高分子材料不会引起内膜炎症及内膜增生, 降解产物对人体也是安全无害的, 就能从根本上解决支架植入后与血管内皮的异物排斥反应。

2.4.3 抗增殖药物覆膜或涂层 研究表明, 可降解镁合金支架 AMS-1、AMS-2因为没有负载抗增殖药物故具有较高的靶病变血运重建率, 例如 AMS-1研究中45%的管腔回缩是由于支架植入6个月时血管内膜的过度增生。目前用于研究的可降解支架生物相容性未达到100%, 支架与血管接触位置仍会出现炎症反应, 故负载抗增殖药物随支架降解而释放是必要的, 且更加符合生物全降解支架的中期有效性和临床适用性。目前最可行的方案是以生物可降解材料为支架, 可降解高分子聚合物包裹药物或者做成覆膜, 实现覆载物质的释放可控, 从而实现更加广泛的临床效应。

3 总结与展望 Conclusions and prospects

大量预临床试验和临床试验已经证明了生物全降解支架的长期安全性和可靠性, 不久的将来必将取代现有药物涂层支架成为冠状动脉介入治疗的主要手段。目前生物全降解支架仍有其局限性, 首先, 临床试验都局限在单一病变的患者上, 还没有完全随机对照试验能够证明生物可降解支架和最新的药物洗脱支架一样有效和安全; 其次体现在支架的机械性能和降解速率及两者之间的关系。目前得到广泛认可的是聚乳酸与聚羟基乙酸共聚形成的PLGA支架, 通过调节聚乳酸与PGA的含量可以在支架力学性能和降解速率这两者之间取得一个平衡, 让这种支架既具有良好的力学性能, 又能在血管恢复正常生理功能以后完全生物降解; 此外, 生物可降解支架还有很多限制, 如当有分支血管病变的时需要同时植入两个支架无法实现, 为了防止植入

时重叠导致狭窄发生的担忧。为了解决这些问题, 未来应该减小支架的厚度, 提高支架的延展性以克服目前存在的问题。研究发现雌二醇可动员小鼠外周血内皮祖细胞, 修复损伤血管内皮^[37]; CD43抗体包被的冠状动脉支架也能更好地促进支架内皮化; 携带基因的支架目前停留在动物实验阶段, 因为可能导致原癌基因激活等潜在影响, 尚有待进一步研究。这些研究结果有助于血管生理功能更快的恢复, 如能与完全可生物降解支架结合, 生物可降解冠脉支架研究将会取得重大进展。

作者贡献: 第一作者和通讯作者构思设计综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 通讯作者审校, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 未涉及理论冲突的内容。

学术术语: 药物涂层支架-是将药物直接与聚合物基质混合后涂布于支架表面, 使支架成为一个局部药物释放系统。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. N Engl J Med. 2000;343(6):385-391.
- [2] Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2002;346(13):957-966.
- [3] Tamai H, Igaki K, Tsuji T, et al. A biodegradable poly-L-lactic acid coronary stent in the porcine coronary artery. J Interv Cardiol. 1999;12(6):443-449.
- [4] Daemen J, Wenaweser P, Tsuchida K, et al. Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institutional cohort study. Lancet. 2007;369(9562):667-678.
- [5] Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R, et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. Circulation. 2006;113(8):1108-1113.
- [6] Cook S, Meier B. Have we been misled by the ESC DES firestorm? EuroIntervention. 2008;3(5):535-537.
- [7] Waksman R. Lessons learnt from preclinical studies of magnesium scaffolds (Biotronik's DREAMS program). EuroPCR; Rotterdam, The Netherlands. 2012.
- [8] Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG, et al. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. J Am Coll Cardiol. 1997;29(4):808-816.

- [9] Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, et al. Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):780-786.
- [10] Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*. 2000;102(4):399-404.
- [11] Nishio S, Kosuga K, Igaki K, et al. Long-Term (> 10 Years) Clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents igaki-tamai stents. *Circulation*. 2012; 125(19):2343-2352.
- [12] Onuma Y, Garg S, Okamura T, et al. Ten-year follow-up of the IGAKI-TAMAI stent. A posthumous tribute to the scientific work of Dr Hideo Tamai. *Euro Intervention*. 2009;5 Suppl F:F109-F111.
- [13] Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*. 2010; 122(22):2288-2300.
- [14] Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial. *Lancet*. 2008;371:899-907.
- [15] Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods. *Lancet*. 2009;373:897-910.
- [16] Tanimoto S, Bruining N, van Domburg RT, et al. Late stent recoil of the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and its relationship with plaque morphology. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(20):1616-1620.
- [17] Tanimoto S, Serruys PW, Thuesen L, et al. Comparison of in vivo acute stent recoil between the bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent and the everolimus-eluting cobalt chromium coronary stent: insights from the ABSORB and SPIRIT trials. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;70(4): 515-523.
- [18] Diletti R, Onuma Y, Farooq V, et al. 6-month clinical outcomes following implantation of the bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold in vessels smaller or larger than 2.5 mm. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):258-264.
- [19] Serruys PW, Onuma Y, Dudek D, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus-eluting vascular scaffold for the treatment of de novo coronary artery stenosis: 12-month clinical and imaging outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(15):1578-1588.
- [20] Muramatsu T, Hector M, Christos V, et al. Incidence and Short-Term Clinical Outcomes of Small Side Branch Occlusion After Implantation of an Everolimus-Eluting Bioresorbable Vascular Scaffold. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 6(3):247-257.
- [21] Gogas BD, Farooq V, Onuma Y, et al. The ABSORB Bioresorbable Vascular Scaffold: An Evolution or Revolution in Interventional Cardiology? *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(4): 301-309.
- [22] Pollman MJ. Engineering a bioresorbable stent: REVA programme update. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F: F54-57.
- [23] Strandberg E, Zeltinger J, Schulz DG, et al. Late positive remodeling and late lumen gain contribute to vascular restoration by a non-drug eluting bioresorbable scaffold: a four-year intravascular ultrasound study in normal porcine coronary arteries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012; 5(1):39-46.
- [24] Grube E. The Boston scientific and REVA technology. *Euro PCR*; Barcelona, Spain. 2009.
- [25] Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(10 Suppl):S43-78.
- [26] Jabara R, Chronos N, Robinson K. Novel bioabsorbable salicylate-based polymer as a drug-eluting stent coating. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(2):186-194.
- [27] Jabara R, Pendyala L, Geva S, et al. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent. *EuroIntervention*. 2009; 5 Suppl F:F58-F64.
- [28] Jabara R. Poly-anhydride based on salicylic acid and adipic acid anhydride. *EuroPCR*; Barcelona, Spain. 2009.
- [29] Yan J, Bhat VD. Elixir Medical's bioresorbable drug eluting stent (BDES) programme: an overview. *EuroIntervention*. 2009;5 Suppl F:F80-F82.
- [30] Verheye S. DESolve first in man study-preliminary results. *EuroPCR*; Rotterdam, The Netherlands. 2012.
- [31] Verheye S. DESolve myolimus eluting bioresorbable coronary scaffold first in man trial- imaging and clinical results at 6 months. *EuroPCR*; Rotterdam, The Netherlands. 2012.
- [32] 沈雳, 齐兵, 吴铁喆, 等. 完全可降解聚乳酸西罗莫司洗脱支架在小型猪冠状动脉模型中的实验研究[J]. *中国介入心脏病学杂志*, 2011, 19(6):301-305.
- [33] Ghimire G, Spiro J, Kharbada R, et al. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents. *EuroIntervention*. 2009;4(4):481-484.
- [34] Waksman R. PROGRESS was made toward DREAM: magnesium Stent. *EuroPCR*; Rotterdam, The Netherlands. 2012.
- [35] Peuster M, Hesse C, Schloo T, et al. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta. *Biomaterials*. 2006;27:4955-4962.
- [36] Waksman R, Pakala R, Baffour R, et al. Short-term effects of biocorrodible iron stents in porcine coronary arteries. *J Interv Cardiol*. 2008;21:15-20.
- [37] 赵晓辉, 尹扬光, 方玉强, 等. 雌激素动员小鼠外周血内皮祖细胞修复损伤血管内皮[J]. *第三军医大学学报*, 2010, 33(1): 94-97.