

药物洗脱支架临床应用安全性的影响因素

李年秀

Factors influencing clinical safety of drug-eluting stent

Li Nian-xiu

Abstract

OBJECTIVE: To introduce clinical application of drug-eluting stent, and explore the safety and efficacy by analyzing stent, eluting material, and bioactive components.

METHODS: With key words "drug-eluting stent, bare metal stent, restenosis" in Chinese and English, a computer-based online search was performed for articles published between January 1990 and October 2008. Articles related to comparison of safety between drug-eluting stent and bare metal stent were included. Repetitive studies or Meta analysis were excluded. Finally, 17 articles were selected, which discussed safety and efficacy of drug-eluting stent in clinical application.

RESULTS: Currently used drug-eluting stent can be further improved to fit small vessels, furcation site and expanded PCI indications. Moreover, new coating and biomaterials, drug selection and eluting technique, methods to improve tunica intima healing at implant site are important.

CONCLUSION: Modification of stent platform and development of novel stent become study hot spot. Long-term effect is significant for application of drug-eluting stent.

Li NX. Factors influencing clinical safety of drug-eluting stent. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(25):4729-4732. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Department of Quality Control, Affiliated Hospital of Jinggangshan University, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China

Li Nian-xiu, Associate chief nurse, Department of Quality Control, Affiliated Hospital of Jinggangshan University, Ji'an 343000, Jiangxi Province, China jagxp@163.com

Received: 2010-04-20
Accepted: 2010-05-17

摘要

目的: 介绍药物洗脱支架在临床应用中的相关问题, 从支架本身、涂层物质以及生物活性成分进行分析, 探讨药物洗脱支架在临床应用中的安全性和有效性。

方法: 以“药物洗脱支架, 金属裸支架, 血管再狭窄”为中文关键词; 以“Drug-eluting stent, Bare metal stent, Restenosis”为英文关键词, 采用计算机检索 1990-01/2008-10 相关文章。纳入与药物洗脱支架与裸支架临床应用的安全性比较研究相关文章; 排除重复研究或 Meta 分析类文章。以 17 篇文献为主重点探讨药物洗脱支架在临床应用中的安全性和有效性。

结果: 目前临床上所用的药物洗脱支架均存在值得进一步改进的可能, 未来药物洗脱支架的发展方向是研发适合小血管、分叉部位的支架和扩展 PCI 适应证; 寻求新的涂层、生物材料支架; 研发支架药物的选择和洗脱技术, 以及在维持 DES 作用、改善安全性的同时, 寻找促进支架植入部位血管内膜愈合的方法。

结论: 改良支架平台及研发新型支架仍将是热点, 注重远期疗效成为药物洗脱支架发展趋势。

关键词: 药物洗脱支架; 心肌梗死; 金属裸支架; 安全性; 血管再狭窄

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.25.042

李年秀. 药物洗脱支架临床应用安全性的影响因素[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(25):4729-4732.

[http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

药物涂层支架问世以来, 凭借其显著降低金属裸支架再狭窄发生率的优势, 在世界范围内得到了迅猛发展, 甚至呈现出一枝独秀的局面。但随着药物涂层支架时代的到来, 药物涂层支架的弊端逐渐显露, 其安全性有效性的争论也愈演愈烈, 尤其是晚期支架血栓形成问题似乎已成为药物涂层支架的软肋。药物治疗与血管成形术孰优孰劣? 药物涂层支架与金属裸支架谁能胜出? 问题的关键就是药物涂层支架的安全性, 主要有3个问题。一是支架内晚期血栓形成。二是支架晚期贴壁不良和支架置入处瘤样扩张^[1]。两者性质一样只是程度不同。三是药物涂层支架过敏是通

过尸检证实的真实存在的现象, 但准确的发生率目前无法确定, 严重的后果需要重复介入干预, 甚至死亡。因此, 目前临床上所用的药物支架, 均存在值得进一步改进的可能, 本文通过探讨药物涂层支架安全性, 分析未来寻求新的涂层、生物材料支架; 研发支架药物的选择和洗脱技术, 以及在维持药物涂层支架作用、改善安全性的同时, 寻找促进支架植入部位血管内膜愈合的方法的趋势。

1 资料和方法

1.1 资料的纳入与排除标准

纳入标准: ①药物洗脱支架的临床应用的相关文献。②药物洗脱支架的安全性问题的相关文

井冈山大学附属医院质控科, 江西省吉安市 343000

李年秀, 女 1969年生, 江西省吉安市人, 汉族, 1992年抚州医学院毕业, 副主任护师, 主要从事护理的研究。jagxp@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)25-04729-04

收稿日期: 2010-04-20
修回日期: 2010-05-17
(20100517006/W-A)

献。③药物洗脱支架与裸支架临床应用的安全性比较的相关文献。

排除标准：重复研究或Meta分析类文章。

1.2 资料提取策略

检索人相关内容：第一作者。

检索时间范围：1990-01/2008-10。

关键词：中文关键词：“药物洗脱支架，金属裸支架，血管再狭窄”为中文关键词；英文关键词：“Drug-eluting stent, Bare metal stent, Restenosis”。

检索数据库：Pubmed数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>)；维普数据库(<http://www.cqvip.com/>)。

nih.gov/PubMed)；维普数据库(<http://www.cqvip.com/>)。

1.3 对纳入文献的评价 经检索共查到相关文献50余篇。经阅读标题、摘要、全文后，排除内容重复、普通综述后筛选纳入17篇文献进行评价。文献的类型主要包括动物实验和体内、体外、细胞学实验14篇，综述、述评、讲座类文献3篇。

2 结果

2.1 药物涂层支架与金属裸支架再狭窄发生率的比较

药物涂层支架与金属裸支架再狭窄发生率的比较：

作者及发表杂志	再狭窄类型	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论
Morice MC ^[2] 《N Engl J Med》	普通狭窄	实验入选标准有所放松，包括了糖尿病、15~30 mm 的长段狭窄、一处病变置入两个支架的患者	主要研究终点是术后 9 个月靶血管治疗失败，次级终点为 8 个月时血管造影检查显示支架内再狭窄	药物涂层支架组再狭窄率较裸支架组减少了 75%(4.1% vs 16.6%)，靶血管治疗失败下降了 59%(8.6% vs 21%)	主要的心血管不良事件(死亡、心肌梗塞、靶血管重建)和支架内血栓形成两者无显著差异
Ardissino D ^[3] 《JAMA》	小血管病变	257 例血管直径 ≤2.75 mm 的患者参与实验，其中 129 例采用药物涂层支架治疗，128 例使用裸支架治疗	主要研究终点是术后 8 个月节段内再狭窄，次级终点为 8 个月时的主要心脑血管事件	结果药物涂层支架组节段内再狭窄率明显低于裸支架组(9.8% vs 53.1%)，靶血管重建率亦显著下降(7% vs 21.1%)	药物涂层支架组主要的心血管不良事件也明显下降
Popma JJ ^[4] 《Circulation》	长段狭窄	701 例狭窄长度为 15~25 mm 的冠心病患者	随机采用药物涂层支架与金属裸支架治疗	8 个月后血管造影显示节段内再狭窄率两者分别为 8.9%、36.3%，支架内再狭窄率为 3.2%、35.4%	采用药物涂层支架治疗明显降低了靶血管的晚期管腔丢失率
Werner GS ^[5] 《J Am Coll Cardiol》	慢性动脉闭塞	采用药物涂层支架和裸支架分别治疗了 48 例慢性冠状动脉闭塞患者	主要研究终点是术后 1 年的主要心血管不良事件，次级终点为靶血管再狭窄或闭塞	结果药物涂层支架组 1 年的主要心血管不良事件发生率为 12.5%，裸支架组为 47.9%	6 个月时血管造影显示药物涂层支架组再狭窄率为 8.1%，而裸支架组高达 51.1%。1 年时两组靶血管再闭塞率分别为 2.1%、23.4%
Pan M ^[6] 《Am Heart J》	分叉部狭窄	91 例冠状动脉分叉部狭窄患者中，47 例行主干药物涂层支架+分支球囊扩张治疗(A 组)，44 例主干分支均采用药物涂层支架治疗(B 组)	对药物涂层支架治疗分叉部狭窄的疗效及方法进行了探讨	主要心血管不良事件发生率 A 组为 6%，B 组为 0%。6 个月时血管造影显示 A、B 两组主干再狭窄率分别为 2%、10%，分支再狭窄率为 5%、15%。由于两组间临床结果、再狭窄率无显著差异	对于分叉部狭窄的治疗，主干置入药物涂层支架、分支采用球囊扩张的简便方法更有效
Saia F ^[7] 《Heart》	支架内再狭窄	44 例(53 处狭窄)非选择性支架内再狭窄患者	全面地评估了药物涂层支架在冠状动脉支架内再狭窄治疗中的作用	6 月后血管造影检查，再狭窄率为 14.6%。局限型病变的再狭窄率为 0%，其他较为复杂的病变再狭窄率为 20%~25%	1 年期间，靶病灶重建率为 11.6%
Goy JJ ^[8] 《J Am Coll Cardiol》	非选择性狭窄	202 例临床接诊的冠状动脉狭窄患者	随机采用药物涂层支架与金属裸支架治疗，并至少随访 6 个月以上	结果两组的技术成功率均为 99%，主要心血管不良事件发生率分别为 6%(金属裸支架组)、4%(药物涂层支架组)，靶病灶重建率为 3%(金属裸支架组)、1%(药物涂层支架组)	药物涂层支架在冠状动脉狭窄的常规治疗中均具有巨大潜能

2.2 药物洗脱支架置入后导致支架血栓形成因素

作者及发表杂志	血栓形成原因	具体阐述	预防及处理策略
谷新顺 ^[9] 《临床心血管病杂志》	操作因素	①支架扩张不全(支架不完全贴壁)。②对药物洗脱支架性能及释放要求生疏。③大血管小支架现象	血栓形成可能与支架未充分贴附血管壁有关,可用短于支架长度的高压球囊再次行经皮冠状动脉成形术,建议应用软头导引导丝,扩张至残余狭窄<20%,且无充盈缺损,并观察二十分钟后,患者胸痛缓解、血压、心电监测稳定、TIMI血流Ⅲ级,可视为成功
Nebeker JR ^[10] 《J Am Coll Cardio》	病变血管特点	①病变血管腔径小(< 2.5 mm)、血管扭曲、成角、钙化和合并夹层等。②有操作并发症且有残余夹层或血流减慢。③术前靶病变已有血栓。④使用多个支架	尽快进入导管室进行冠脉造影,将导引导丝通过血栓病变,如有较大血栓,可考虑应用远端血管保护装置及吸栓导管,抽吸出较大血栓,避免无复流现象
李惟铭 ^[11] 《中国实用内科杂志》	病情特点	①急性心肌梗死、糖尿病。②左心室射血分数降低。③抗血小板药物治疗的顺从性	如果再次进入导管室条件不具备的情况下,在无明显出血倾向下,应首选静脉推注溶栓剂。争取开通靶血管的时间,挽救心肌
Valgimigli M ^[12] 《JAMA》	支架本身原因	包括支架的材质、支架表面电位、表面结构、表面自由能和表面张力等	如经造影确认血栓形成可能与支架近或远端内膜撕裂有关、与支架未完全覆盖病变有关,可再次置入支架

3 讨论

3.1 药物洗脱支临床中防治再狭窄的机制 目前正在动物实验与临床前期试验的药物洗脱支架种类繁多,上市的药物洗脱支架只有雷帕霉素洗脱支架和紫杉醇洗脱支架。近期研究表明,血管内膜受损后,雷帕霉素可与血管平滑肌细胞上表达上调的FK506结合蛋白结合^[2,13],结合后所形成的复合物具有强烈地抑制雷帕霉素靶蛋白的活性,导致血管平滑肌细胞内E2F的释放和转录受阻、DNA和核糖体转录蛋白的合成减少,从而抑制平滑肌细胞的增殖和迁移。此外,雷帕霉素FKBP12复合物可增强P27活性,使细胞周期停滞于G1-S阶段。动物研究显示,在猪冠状动脉内置入SES,可使局部组织内有效药物浓度维持28 d^[3],并较裸支架组新生内膜面积减少50%^[14]。

紫杉醇是一种衍生的二萜类化合物,能特异性地与细胞中 β -微管蛋白结合,促进 α 、 β 微管蛋白聚合,拮抗 β -微管蛋白解聚,稳定微管结构。而微管的解聚是细胞有丝分裂所必需的,因此,紫杉醇可有效地阻止细胞的分裂、增殖^[4]。同时,紫杉醇还能抑制血小板源性生长因子对血管平滑肌细胞的刺激,抑制由此产生的平滑肌细胞增殖和迁移^[5,15]。研究表明,不论是将紫杉醇与多聚物混合,还是将药物直接涂在支架上,都可使局部组织获得较高的药物浓度。而且,紫杉醇抑制新生内膜的效能呈明显的剂量依赖性。

3.2 限制支架、涂层材料和所携带的药物以及血管壁之间相容性的因素 支架是一个理想的药物载体平面,可以使药物从不用涂层按时间逐步释放。但是,支架、涂层材料和所携带的药物以及血管壁之间的相容性却是至

关重要的。大多数的药物涂层支架技术面临着许多的潜在的限制。支架的制造工艺学、药理药代动力学以及临床医学共同来解决这些问题才能制作出成功的药物涂层支架,需要解决的主要包括3方面问题:支架本身、涂层物质以及生物活性成分^[6]。

3.2.1 作为载体的支架 与现在的支架相比,药物释放支架应该有足够大的载体面积,最小的网孔间隔,释放后最小的形态的改变。这些支架还需要保持原有的释放前最小的直径,良好的相容性和支撑作用以及到达复杂病变所需的柔韧性^[7]。临床试验是检测传统的支架作为药物载体有效性的重要方式,其中一些试验得到了良好的效果。

3.2.2 涂层材料 将药物涂层在支架上可以有几种方式。有些药物可以直接涂在支架上,但大多数的药物要通过涂层物质作为载体涂在支架表面。这些涂层物质可以使药牢固地附着在支架上而,避免脱失,并能调节药物的释放过程。通过调节药物的释放,可针对再狭窄的病理生理过程应用不同的药物进行治疗。涂层物质必须能在消毒和支架释放后保持自身的生化特性。目前用来作为涂层的物质有很多种,主要可以分为有机的或无机的、可生物降解或不可降解的、以及人工合成的或无机涂层物质^[8,16]。

3.2.3 涂层药物 寻找有效的能减少再狭窄的药物已经超出了心血管领域。抗癌和抗移植排斥的药物已经列入了抗再狭窄的范围。仅有少数药物临床显示有效,研究仍然在进行中^[9]。目前认为抑制细胞周期早期阶段的药物比抑制细胞周期晚期的药物更能有效的抑制细胞的增殖,引起更小的细胞坏死和炎症反应^[17]。根据药物的作用机制和治疗再狭窄过程的不同阶段,将涂层药物分为免疫抑制剂、抗增生剂、抗炎症药物、抗血栓药以

及促进愈合的药物,有些药物可以作用于再狭窄过程的多个阶段(如雷帕霉素)^[10]。

4 小结

药物涂层支架的应用是冠心病介入治疗技术发展过程中的一个重要的里程碑。它极大地降低了支架植入后的再狭窄,从而改善了患者的生存质量。但至今药物涂层支架远未达到完美的程度,药物涂层支架植入后晚期和极晚期支架内血栓形成仍是目前临床上急需解决的问题。目前存在问题被认为与涂层有关^[11]。涂层是药物支架上药物的携带者并且依赖时间控制药物的剂量释放。理想的涂层应该不刺激血管壁,不激活凝血,无血栓源性,无血管壁和组织炎性反应性^[12]。因此,进一步改进载药技术,选择更好的药物,以及完全可降解支架的应用等等,有望逐步解决支架内血栓的问题。

5 参考文献

- [1] Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. Science. 1993; 260(5110):920-926.
- [2] Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med. 2002; 346: 1773.
- [3] Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et al. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. JAMA. 2004; 292:2727.
- [4] Popma JJ, Leon MB, Moses JW, et al. Quantitative assessment of angiographic restenosis after sirolimus-eluting stent implantation in native coronary arteries. Circulation. 2004; 110:3773.
- [5] Werner GS, Krack A, Schwarz G, et al. Prevention of lesion recurrence in chronic total coronary occlusions by paclitaxel-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2004; 44:2301.
- [6] Pan M, de Lezo JS, Medina A, et al. Rapamycin-eluting stents for the treatment of bifurcated coronary lesions: a randomized comparison of a simple versus complex strategy. Am Heart J. 2004; 148:857.
- [7] Saia F, Lemos PA, Arampatzis CA, et al. Implantation for unselected in-stent restenosis: insights from the rapamycin eluting stent evaluated at Rotterdam cardiology hospital (RESEARCH) registry. Heart. 2004; 90:1183.
- [8] Goy JJ, Stauffer JC, Siegenthaler M, et al. A prospective randomized comparison between paclitaxel and sirolimus stents in the real world of interventional cardiology The TAXI trial. J Am Coll Cardiol. 2005; 45:308.
- [9] 谷新顺, 张一达, 傅向华. 国产Firebird药物涂层支架与裸支架在急性心肌梗死患者中的对比研究[J]. 临床心血管病杂志, 2007, 23(9): 704-705.
- [10] 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 Am Coll Cardio. 2006; 47(1): 175-181.
- [11] 李惟铭, 杨新春, 王乐丰, 等. 糖尿病急性ST段抬高心肌梗死应用雷帕霉素药物洗脱支架1年随访分析[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27(13):1021-1025.
- [12] Valgimigli M, Percoco G, Malagutti P, et al. Tirofiban and sirolimus-eluting stents vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial. JAMA. 2005; 293(17): 2109-2117.
- [13] Marx SO, Jayaraman T, Go LO, et al. Rapamycin-FKBP inhibits cell cycle regulators of proliferation in vascular smooth muscle cells. Circ Res. 1995; 76:412.
- [14] Suzuki K, Kopia G, Bailey L, et al. Stent-based delivery of sirolimus reduces neointimal formation and in-stent restenosis in a porcine coronary model. Circulation. 2001; 104:118.
- [15] Axel DI, Kunert W, Goggelmann C, et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. Circulation. 1997; 96:636.
- [16] 高海, 颜红兵, 朱小玲, 等. 国产雷帕霉素药物洗脱支架在老年急性心肌梗死患者中的应用与研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(7):464-466.
- [17] 杨新春, 王乐丰, 李惟铭, 等. 雷帕霉素药物洗脱支架在老年急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗中的应用[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(1):9-11.

医学英文句型正误辨析: 本刊英文部

中文	修前	修后
单核细胞	mononuclear cells	monocytes
大小不一	Spindle cells were unequal.	Spindle cells were not in the same size.
优势眼侧别	eyedness	eye dominance
均无神经和精神疾患	They were all absent from a neurologic or psychologic disorder.	All subjects were free of neurological or psychological disorders.
BCA 法	BCA method	bicinchoninic acid method