

生物可降解心血管支架与人体相容性的系统评价

黄成国¹, 袁萍², 董卫涛³

Systematical evaluation for the biocompatibility of biodegradable cardiovascular stent materials

Huang Cheng-guo¹, Yuan Ping², Dong Wei-tao³

Abstract

BACKGROUND: Restenosis and other complications after coronary stent implantation have attracted more and more attention.

OBJECTIVE: To systematically evaluate the biocompatibility of biodegradable cardiovascular stent materials.

METHODS: A Computer-based online search of EMBASE (1980/2011-08), MEDLINE (1966/2011-12), CBM (1978/2011-08) and CNKI for articles about animal experiments and clinical applications focusing on the biocompatibility of biodegradable cardiovascular stent materials. The included articles were generally analyzed to overall summarize the biocompatibility of biodegradable cardiovascular stent materials.

RESULTS AND CONCLUSION: When the vascular endothelialization is complete, timely degradation of biodegradable stents overcomes thrombosis induced by the stent itself as a foreign body and inhibits early thrombosis and late neointimal hyperplasia, indicating that the stents have good biocompatibility and effectively reduce the restenosis incidence. Biodegradable stents can also be localized as a drug delivery carrier, to effectively prevent acute vascular occlusion and reduce the incidence of restenosis after stent implantation.

Huang CG, Yuan P, Dong WT. Systematical evaluation for the biocompatibility of biodegradable cardiovascular stent materials. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(42):7955-7959.

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

摘要

背景: 冠状动脉支架置入后的再狭窄等并发症越来越引起关注。

目的: 系统评价生物可降解心血管支架材料与人体相容性的研究。

方法: 计算机检索 EMBASE(1980/2011-08)、MEDLINE(1966/2011-08)和中国生物医学文献数据库(CBM, 1978/2011-08)、中文学术期刊全文数据库(CNKI), 筛查相关文章的参考文献收集发表的生物可降解心血管支架生物相容性的动物实验和临床实验中文文献, 对可降解心血管支架材料生物相容性的总结。

结果与结论: 当血管内皮化完成之后, 生物可降解支架如期降解, 从而克服了支架本身作为异物的血栓源性, 抑制早期血栓形成及晚期新生内膜增生, 具有良好的生物相容性, 有效降低了再狭窄的发生率。同时, 生物可降解支架还可作为药物局部投放的载体, 达到有效防止支架置入后血管急性闭塞和降低再狭窄发生率。

关键词: 心血管支架; 生物相容性; 系统评价; 可降解; 紫杉醇; 雷帕霉素

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.42.039

黄成国, 袁萍, 董卫涛. 生物可降解心血管支架与人体相容性的系统评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(42):7955-7959. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

冠状动脉支架置入已成为治疗心血管系统疾病的重要手段。统计表明, 目前全世界每年有大约超过 200 万冠心病患者需要进行经皮腔内冠状动脉血管成形术, 70%需要置入血管支架, 但是 6 个月后的再狭窄率高达 20%~30%, 其中约有 10%的患者需要再次置入支架^[1]。支架置入后的一系列并发症, 如急性/亚急性/晚期血栓形成、支架内再狭窄等越来越引起关注。这便迫使研究者探寻一种具有更好生物相容性的支架材料, 即能支撑起狭窄闭塞血管, 维持血管通畅, 又能抑制内膜增生, 防止血栓形成, 减少再狭窄的发生率。生物可降解支架应运而生。文章对已发表的生物可降解心血管支架与人体

相容性的相关文献进行系统评价, 客观分析生物可降解支架植入的安全性及预后, 为临床决策提供重要证据。

1 资料和方法

1.1 资料的纳入标准和排除标准

纳入标准: ①可降解心血管支架生物相容性的动物实验研究。②可降解心血管支架生物相容性的临床试验。③临床试验的病例数和动物实验的样本量均需大于 10, 以免样本量太小造成分析结果的局限性。④所有临床研究对象必须包含症状性冠状动脉狭窄, 且置入前冠心病的诊断必须是经过常规血管造影证实的狭窄程度在 50%以上的病变。受试对象在接受最佳药物治疗(二联抗血小板治疗)的基础上进行冠状动脉内支架成形。

¹Cadres Medical Section, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, Guizhou Province, China; ²School of Pediatrics, Chongqing Medical University, Chongqing 400020, China; ³Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Huang Cheng-guo, Associate chief physician, Cadres Medical Section, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550000, Guizhou Province, China

Received: 2011-07-01
Accepted: 2011-09-03

¹贵州省人民医院 干部医疗科, 贵州省贵阳市 550000; ²重庆医科大学儿科学院, 重庆市 400020; ³广州中医药大学, 广东省广州市 510006

黄成国, 男, 1963 年生, 贵州省册亨县人, 1989 年贵阳医学院医疗系毕业, 副主任医师, 主要从事高脂血症, 冠心病, 慢性充血性心衰的研究。

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 1673-8225 (2011)42-07955-05

收稿日期: 2011-07-01
修回日期: 2011-09-03
(20110829016/W · W)

排除标准: 研究目的和方法与本系统研究无关的文献、内容重复文献、综述类文献。

1.2 资料提取策略 电子检索 Embase (1980-01/2011-08)、MEDLINE(1966-01/2011-08)和中国生物医学文献数据库(CBM, 1978-01/2011-08)、中文学术期刊全文数据库(CNKI), 筛查相关文章的参考文献。中文检索词为“可降解支架, 生物相容性”, 英文检索词设定为“biodegradable materials, biocompatibility”。

1.3 质量评估 通过检索初步筛选出文献 169 篇, 阅读标题和摘要进行初步筛查, 排除研究目的和方法与本系统评价无关的文献 82 篇, 内容重复性研究 35 篇, 综述 24 篇。所有选用文献均与本主题相关性较强, 且具有一定的代表性。符合纳入标准的 28 篇文献中, 动物实验 15 篇, 临床试验 11 篇, 综述 2 篇。

2 结果

此次系统评价纳入的动物试验和临床试验的方法

学质量相差较大, 可能造成实施偏倚和测量偏倚。由于临床应用实际问题, 文章纳入文献的临床观察主要是药物涂层支架方面, 未能包括所有生物可降解支架, 且不能保证每个临床观察都是对照研究, 可能造成选择性偏倚。

今后有必要设计更多方法学一致、样本量大的随机对照研究以进一步验证动物实验和临床试验的安全性以及有效性。

2.1 可降解心血管支架与人体相容性研究的动物实验评价 通读 15 篇初选文献, 排除文献 3 篇。对其他 12 篇, 从实验动物分组、实验方法、实验结果、实验结论加以整理。

具体内容见表 1-4。

2.2 可降解心血管支架的生物相容性研究的临床应用评价 通读 11 篇临床应用初选文献, 排除 3 篇。对其他 8 篇文献, 首先对发表文章中纳入的实验对象进行基本情况分析, 对文章中的观察对象、观察方法、实验结果、实验结论加以整理。

具体内容见表 5, 6。

表 1 雌二醇涂层支架的基础实验研究

作者及杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论
宋春莉等 ^[2] 《中国实验诊断学》	杂种犬 15 只, 雌二醇涂层支架组, 聚乳酸涂层支架组, 裸支架组, 每组 5 只	将相应支架分别置入到每组犬的冠状动脉损伤段, 4 周后处死, 取出支架段血管行病理学观察, 计算机图像分析血管总面积、内膜增生面积以及面积狭窄百分比。	三组管腔面积, 雌二醇支架组最大, PLA 组及裸支架组无明显差异。雌二醇支架组内膜增生面积较裸支架组及 PLA 涂层支架组减低。	雌二醇洗脱支架较裸支架, 明显加速内皮修复, 明显降低再狭窄的发生。
梁明等 ^[3] 《中华老年多器官疾病杂志》	纯系日本雄性大耳白兔 74 只, 建立高脂血症动物模型。分为裸金属支架、磷酸胆碱涂层支架和雌二醇(E2)洗脱支架组	分别于腹主动脉植入相应支架, 应用苏木精-伊红染色、免疫组织化学染色及蛋白印迹方法观察。	支架植入后 0.5 h 时 E2 洗脱支架组 p-ERK 表达明显低于裸金属支架组。12 周时 E2 洗脱支架组新生内膜面积较裸金属支架组减少 36%。2 周时 E2 洗脱支架组内皮化率明显高于裸金属支架组及 PC 涂层支架组。	与普通裸金属支架对比, E2 洗脱支架能够加速支架段血管的再内皮化; 丝裂原激活蛋白激酶 ERK1/2 可能介导了支架植入后血管平滑肌细胞的增殖和内膜增生。

表 2 雷帕霉素洗脱和涂层支架的基础实验研究

作者及杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论
罗彤等 ^[4] 《中国循环杂志》	健康小型猪 26 只, 随机分入 316L 不锈钢裸金属支架组、L605 钴铬合金裸金属支架组、PLGA 涂层 L605 支架组和 PLGA 涂层雷帕霉素洗脱支架组。	每只猪于左前降支和右冠状动脉各置入同种支架 1 枚。至观察终点时复查冠状动脉造影并死处取材, 通过形态学方法观察内膜增生情况。	4 周时反映内膜增生的各项指标雷帕霉素组均显著优于其他 3 组, 且无支架内狭窄发生。12 周时雷帕霉素组内膜增生较 4 周时相比除了支架间内膜厚度外其他各项指标差异均无显著性意义。	可降解的 PLGA 涂层雷帕霉素洗脱支架可以显著抑制健康小型猪冠状动脉支架置入后 4 周和 12 周的内膜增生, 生物相容性良好。
刘宗军等 ^[4] 《上海医学》	将 15 只小猪随机分 5 组: a.裸支架组、b.聚合物涂层支架组、c.300 μg 曲尼司特洗脱支架组、d.600 μg 曲尼司特洗脱支架组、e.雷帕霉素洗脱支架组。各植入相应的支架。	术后第 30 天复查冠脉造影, 比较 5 组支架血管段的损伤积分、支架内皮化、支架内面积、管腔面积、内膜面积和内膜平均厚度, 同时观察支架边缘段 5mm 以内组织。	术后 30 d, cd 组的内膜面积及内膜平均厚度均显著小于 ab 组, d 组显著小于 c 组, c 组支架内皮化较 e 组显著改善。de 组差异无显著性意义。e 组支架表面被纤维组织和内皮细胞锁盖, 未发现支架内血栓和支架周围炎症反应。	由尼司特洗脱支架显著减少了支架内新生内膜的增殖, 支架内皮化较雷帕霉素洗脱支架改善。而雷帕霉素洗脱支架在有效抑制支架内再狭窄同时, 具有较好的生物相容性。
刁繁荣等 ^[6] 《心脏杂志》	8 只小型猪随机分为单纯雷帕霉素涂层支架(RES)组和雷帕霉素-替罗非班复合物涂层支架(RTES)组。每只猪于冠状动脉中置入支架 2 枚。	实验期间对动物行为学和出凝血障碍等并发症进行观察。3 月后复查冠状动脉造影, 处死动物, 取出支架血管段, 行组织病理学分析。	两组均未发现急性、亚急性和远期血栓, 无出血等并发症发生。RTES 组比 RES 组支架部位血管腔面积大、新生内膜面积大、管腔面积丢失率小, 但差异无显著性意义。	雷帕霉素-替罗非班复合物涂层支架可有效预防 PCI 术后支架内血栓形成。但与单纯雷帕霉素支架无差异。

表 3 紫杉醇支架的基础实验研究

作者及杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论
陈宇等 ^[7] 《生物医学工程与临床》	健康产妇分娩后新鲜的婴儿脐带, 分成金属支架组、只含 PLLGA 对照组、分别含紫杉醇 1, 2, 3 μg PLLGA 可降解材组。	将人脐动脉平滑肌传代细胞与含不同紫杉醇药物浓度的降解材料一起培养, 显微镜下观察降解材料远近处细胞形态发展的状态。	在含紫杉醇可降解材料中细胞生长受到抑制, 靠近材料边缘处无或仅有少量细胞生长; 远离降解材料处, 细胞生长未受到抑制。药物浓度越大细胞越受抑制。	不同剂量的紫杉醇可降解材料能抑制人脐动脉平滑肌细胞的生长, 并使其细胞形态改变而死亡。但金属支架则无此作用。
张基昌等 ^[8] 《中国老年血杂志》	18 只猪冠状动脉损伤段分别植入紫杉醇支架、CD34 抗体支架、裸支架 (PVA) 支架材料浸提液, 每组 6 只猪。	4 周后取出支架段血管行病理学观察及计算机图像分析血管腔面积、内膜增生面积以及面积狭窄百分比。	CD34 抗体支架组和紫杉醇支架组内膜增生面积较裸支架组减低 ($P < 0.05$), 但前两组无明显差别 ($P > 0.05$)。	生物可降解高分子载内皮祖细胞 CD34 抗体支架可明显加速支架置入后血管内皮修复, 降低再狭窄发生。

表 4 其他心血管支架动物实验研究

作者及杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论
王宏昕等 ^[9] 《中国修复重建外科杂志》	小鼠胚胎成纤维细胞 (NIH-3T3 细胞) 与精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-重组蛛丝蛋白 (pNSR16)/ 聚乙烯醇 (PVA) 支架材料浸提液。	用 MTT 法检测培养 1, 3, 5 d 时支架材料的细胞毒性。将 NIH-3T3 与 pNSR16/PVA 复合培养 2, 4, 6 d 后行扫描电镜、苏木精-伊红染色, 6 d 后行免疫组织化学检测, 观察 NIH-3T3 细胞在支架材料上的黏附、生长及表达功能情况。	MTT 法检测显示 pNSR16/PVA 支架材料的细胞毒性为 0 级。扫描电镜和苏木精-伊红示细胞能在支架表面黏附和生长。免疫组织化学检测到 NIH-3T3 细胞分泌的 bFGF, 细胞能进行正常分化。	pNSR16/PVA 支架材料有利于细胞的黏附、增殖和分化, 具有良好的细胞相容性。
丁付燕等 ^[10] 《国际心血管病杂志》	32 只小型猪随机分入实验组: 地塞米松-肝素双涂层支架组裸支架组; 对照组: 玉米醇溶蛋白 zein 涂层支架组、肝素涂层支架组。	每只猪于双侧股动脉各置入同种支架 1 枚。至观察终点时复查血管造影并处理取材, 通过形态学方法观察内膜增生及炎症情况。	4 周时, 各组血管损伤平均积分相近, 实验组管腔面积最大、平均内膜厚度最小、炎症积分较其他 3 组明显降低。12 周时, 实验组管腔面积及新生内膜增生仍优于另外 3 组。	植物源玉米醇溶蛋白 zein 包载的地塞米松-肝素双因子洗脱支架可以显著抑制支架术后 4 周和 12 周的内膜增生, 防止血栓形成, 生物相容性良好。
李娟等 ^[11] 《中国组织工程研究与临床康复》	5 只健康雄性小鼠的肺动脉中膜平滑肌细胞。构建可缓释血管内皮生长因子的可降解聚乳酸-聚乙醇酸支架膜片。	将体外培养的鼠血管平滑肌细胞种植在支架膜片上, 相差显微镜观察细胞的生长情况, 绘制细胞生长曲线, 并用 MTT 法测定细胞增殖情况。	血管平滑肌细胞在支架膜片上生长良好; MTT 法检测显示, 可缓释血管内皮生长因子的可降解聚乳酸-聚乙醇酸支架组平滑肌细胞增殖较快, 细胞较为活跃。	可缓释血管内皮生长因子的可降解聚乳酸-聚乙醇酸支架能较长时间持续释放活性血管内皮生长因子, 细胞生物相容性好且能明显促进血管平滑肌细胞的增殖。
刘斌等 ^[12] 《中国实验诊断学》	健康昆明种小白鼠 10 只。实验组于尾静脉恒速注射载体浸提液 50 mL/kg, 对照组注射同批号灭菌生理盐水 50 mL/kg。	通过急性全身毒性试验、皮内刺激试验、溶血试验、细胞毒性试验、热源试验、过敏试验、体内植入试验综合评价聚乙醇酸 2 聚乳酸 2 聚谷氨酸共聚物的生物相容性。	共聚物浸提液无溶血反应和急性全身毒性反应, 无热源反应, 材料中不存在致敏性物质。复合材料体内植入在初期有轻度的炎症反应, 12 周后炎症反应基本消失, 材料在 16 周基本完全降解。	聚乙醇酸-聚乳酸-谷氨酸共聚物具有良好的生物相容性, 其作为冠状动脉内支架涂层材料或载体应用于临床具有可行性和安全性。

表 5 紫杉醇涂层和洗脱支架的临床应用研究

作者及杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论
张志辉等 ^[13] 《心脏杂志》	83 例患者共处理 116 处病变, 置入支架 135 枚。其中 97 个地塞米松涂层支架, 雷帕霉素洗脱支架 4 个, 紫杉醇涂层支架 5 个, 裸金属支架 29 个。	随访 3~18 月, 了解手术过程中住院期间严重并发症, 经造影了解术后再次狭窄发生情况。	83 例患者手术过程及住院期间无严重并发症发生。随访时间内无心源性死亡及肌梗死发生, 地塞米松支架内再狭窄发生率显著低于普通支架。	地塞米松涂层支架近期安全有效。
乔树宾等 ^[14] 《介入心脏病学杂志》	218 例患者。FBS 组: 100 例置入西罗莫司洗脱支架; PES 组: 118 例置入紫杉醇洗脱支架。	支架置入术后 6 个月接受冠状动脉造影随访。	FBS 组的支架再狭窄率、靶病变血运重建和支架内晚期腔径丢失均显著低于 PES 组。	国产西罗莫司涂层支架用于临床实践有良好的疗效, 但还没有充分的证据说明晚期腔径丢失与实际临床效果的关系, 不能说 FBS 优于 PES。
李虎等 ^[15] 《中国介入心脏病学杂志》	71 例患者共处理 148 处病变, 置入支架 171 枚, 其中 102 处病变置入 132 枚紫杉醇慢速释放支架。	随访 6 个月, 了解并发症情况。	手术过程及住院期间无并发症发生。随访 6 个月无新出现的缺血性心脏事件及新出现的心肌缺血的心电图证据。	紫杉醇慢速释放支架应用的近期安全性较高, 使用方便, 近期效果较好, 但是长期安全性及效果尚待验证。

表 6 其他心血管支架的临床应用研究

作者及杂志	实验材料	实验方法	实验结果	实验结论
王随峰等 ^[16] 《医 药 论 坛 杂 志》	57 例冠状动脉分叉病变患者, 主支均给予 EXCEL 支架, 分支视情况给予血管球囊扩张或 EXCEL 支架。	观察术后即刻效果, 包括残余狭窄, 夹层, TIMI 血流, 对分支的影响, 及住院期间并发症, 临床随访患者心绞痛复发及 MACE 情况。	手术即刻成功率为 98.2%, 住院期间无并发症。冠状动脉造影随访, 主支平均管腔丢失(0.12±0.04) mm, 分支血管平均管腔丢失(0.15±0.06) mm, 靶血管重建率 5.3%。	EXCEL 支架(国产可降解雷帕霉素药物洗脱支架)对冠状动脉分叉病变的治疗安全有效。
王翔飞等 ^[17] 《上海医学》	13 例患者的 14 处病变共植入 15 枚可降解聚乳酸涂层大黄素洗脱支架。	随访两年, 观察 MACE 发生率。	MACE 发生率在住院期间、6 个月、2 年随访时均为 0。支架植入术后所有患者心绞痛症状均未再次出现。	可降解聚乳酸涂层大黄素洗脱支架安全有效。
陈纪林等 ^[18] 《中国循环杂志》	11 352 例冠心病患者: Cypher 组 3 915 例, TAXUS 组 2 202 例, Firebird 组 5 235 例。	完成 1 年临床随访总例数为 8 626 例, 完成 2 年临床随访总例数为 5 993 例, 完成 3 年临床随访总例数为 3 378 例。	3 组晚期血栓发生率均小, 各年度比较差异均无显著性意义。然而在 3 组中均可发现, 从第 1 年至第 3 年间, 每年晚期血栓发生率呈递增现象。	3 种 DES 治疗冠心病无选择性病变均有良好的临床远期疗效, 但每年晚期血栓发生率呈递增现象。对于复杂性冠状动脉病变或置入较多支架的患者, 双联抗血小板治疗应延长至 1 年或更长时间为妥。
王小庆等 ^[19] 《广东医学》	129 例冠脉病变患者, Zotarolimus 洗脱支架植入组 64 例和 Cypher 支架植入组 65 例。	临床随访观察, 再发心肌梗死及死亡, 再发心绞痛、再次血运重建和主要心血管事件对比。	Cypher 支架组支架内亚急性及迟发性血栓形成率显著高于 Zotarolimus 洗脱支架组, 为 3.1% 比 0。	与 Cypher 支架相比, Zotarolimus 洗脱支架在预防再狭窄、减少近期心血管事件方面疗效相似, 但具有更低支架内亚急性血栓及迟发性发生率。
高展等 ^[20] 《中华老年医学杂志》	635 例老年冠心病患者, 佐他莫司支架组 334 例, 西罗莫司组支架 301 例。	随访 7 个月, 比较两组治疗成功率、主要心脏不良事件等临床情况。	两组介入成功率均为 100%。两组在心源性死亡、非致死性心肌梗死、靶血管重建率、支架内血栓发生及再狭窄率均无统计学差异。但支架内和血管段的晚期丢失佐他莫司组均大于西罗莫司组。	佐他莫司和西罗莫司支架对于老年冠心病患者具有相似的疗效。

3 小结

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)支架置入治疗经历了单纯球囊扩张时代, 金属裸支架时代以及药物支架时代。又迎来了冠脉介入的第 4 次革命——完全生物可降解支架时代。理想的生物可降解心血管支架应具备以下优点^[21]: ①与金属支架相当的机械力学性能。②生物可降解性, 在完成对血管壁一定时间的机械支撑作用后可自行降解, 降解产物对组织无毒副作用。③良好的顺应性, 易于通过病变血管。④良好的组织相容性及血栓源性。⑤比金属支架更易携带药物, 局部缓慢投放。⑥良好的示踪性。其中, 良好的生物相容性是一个性能良好的支架必须具备的最重要的特性。

金属支架优异的力学性能解决了支架置入后血管的弹性回缩, 但其固有的物理特性和表面结构使得支架植入中存在机械损伤及引发血管壁的炎性反应。金属支架作为异物而在血液中产生吸附、腐蚀, 亚急性血栓形成。球囊扩张、支架置入的机械挤压损伤所导致的血管内膜损伤和因其不能有效抑制平滑肌细胞的过度增生和迁移, 产生内膜损伤和的内膜增生。由于金属支架具有较差的生物相容性, 置入金属支架后不可避免的会面临再狭窄的问题。

与传统金属支架相比, 生物可降解支架可暂时支撑

管壁, 保持血管通畅, 3~6 个月分解成天然成分, 最终完全降解为二氧化碳和水, 其暂时存留时间与血管内再狭窄的时间相吻合^[16], 最大程度减少了对血管内皮的刺激及炎症反应, 保持了血管结构的完整、稳定了血管的内环境。当血管内皮化完成之后, 生物可降解支架如期降解, 从而克服了支架本身作为异物的血栓源性, 抑制早期血栓形成及晚期新生内膜增生, 具有良好的生物相容性, 有效降低了再狭窄的发生率。同时, 生物可降解支架还可作为药物局部投放的载体, 达到有效防止支架置入后血管急性闭塞和降低再狭窄发生率。

生物可降解心血管支架可分为 4 种类型: 生物可降解膜被覆金属支架、药物涂层支架、完全生物可降解性冠状动脉支架和载药生物可降解性冠状动脉支架。目前大量的动物实验就不同类型的生物可降解心血管支架材料的生物相容性研究表明, 可降解支架材料有利于细胞的黏附、增殖和分化, 具有良好的细胞相容性, 应用于临床具有较高的可行性与安全性。国外多个研究表明, 单纯生物可降解膜被覆金属支架虽然组织相容性较好, 但在防治 PCI 术后再狭窄上试验结果并不理想^[21-24]。

目前应用于临床的生物可降解支架主要还是药物涂层支架, 因此本研究纳入文献主要是药物涂层支架的临床观察。这种支架在病变血管撑开后能在血管局部缓慢释放抑制血管内膜增生的药物或抗体, 从而减轻冠脉支架置入后的炎症反应, 抑制血管平滑肌细胞增殖, 延

长支架内再狭窄的时间。作用药物均匀有效的涂布于支架外表面,仅作用于血管壁与支架外层接触部位,使支架获得了良好的内皮化。支架具有良好的可操控性及顺应性,易于通过病变血管,良好的示踪性使支架易于定位^[14]。由此可见,药物涂层支架是一种较理想生物可降解支架。

大量临床试验已证实这种可降解支架在防止血栓形成,防止再狭窄的发生都有很好的作用,具有较好的生物相容性。然而,也有学者质疑药物涂层支架可能并非彻底消除了再狭窄,而仅仅是推迟了它的发生^[25]。因为药物涂层支架在抑制平滑肌细胞增生的同时,也抑制了损伤动脉的愈合及内皮化,因而可能导致局部延迟愈合。随着药物的代谢,其预防支架内再狭窄的作用降低,对药物涂层支架的长期疗效产生不利影响^[26]。

2006年美国心脏病学会年会(ACC)上 BASKET-LATE 研究结果的公布,提示药物洗脱支架可能存在支架内晚期血栓形成^[27],因而药物涂层支架的远期疗效及安全性值得进一步探究。完全生物可降解支架和载药生物可降解支架的研究多还处于基础研究阶段,其临床应用还需进一步的试验与观察。

生物可降解支架作为一种新型的医学材料用于治疗心血管疾病,其疗效的可靠性需要经过长期的观察和随访才能确定,因此,难以在短期内通过小样本量的研究,得出生物可降解心血管支架生物相容性的客观评价。文章对现有的文献进行分析能够为临床决策提供一定的依据,但仍待大样本量的研究获得更准确的证据。

4 参考文献

- [1] 王雪芳,刘艳明.心血管支架材料生物力学及生物相容性与置入后血管再狭[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(34):6409-6412.
- [2] 宋春莉,张基昌,李杨雪,等.雌二醇可降解涂层支架置入后对犬冠状动脉内膜增生的影响[J].中国实验诊断学,2011,15(5):772-775.
- [3] 梁明,韩雅玲,康建,等.雌二醇洗脱支架抑制血管内膜增生的实验研究[J].中华老年多器官疾病杂志,2010,9(5):454-459.
- [4] 罗彤,高润霖,阮英萌,等.聚乳酸聚羟基乙酸共聚物涂层雷帕霉素洗脱支架对小型猪冠状动脉内膜增生的影响[J].2008,23(6):459-462.
- [5] 刘宗军,罗启剑,金惠根,等.曲尼司特洗脱支架对猪冠状动脉新生内膜增殖的影响[J].上海医学,2007,30(4):33-34.
- [6] 刁繁荣,吕安林,李军杰,等.雷帕霉素-替罗非班复合药物涂层支架预防支架内血栓和再狭窄的实验研究[J].心脏杂志,2007,19(4):384-387.
- [7] 陈宇,杨海山,陈晨,等.含紫杉醇可降解乙交酯/丙交酯共聚物材料能抑制动脉平滑肌细胞生长[J].生物医学工程与临床生物医学工程与临床,2005,9(3):125-127.
- [8] 张基昌,李淑梅,宋春莉,等.内皮祖细胞CD34抗体包被冠脉支架对猪冠状动脉再狭窄影响的研究[J].中国老年血杂志,2009,29(4):394-396.
- [9] 王宏昕,魏梅红,薛正期,等.精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸-重组蛛丝蛋白/聚乙烯醇支架材料的细胞相容性研究[J].中国修复重建外科杂志,2009,23(6):747-750.
- [10] 丁付燕,吕志前,王瑾琳.新型地塞米松-肝素双涂层支架在小型猪动脉损伤模型中预防支架内再狭窄的实验研究[J].2011,38(1):52-55.
- [11] 李娟,冯雅琴,王海昌.制备可缓释血管内皮生长因子的聚乳酸-聚乙醇酸支架及其与血管平滑肌细胞的生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康,2007,11(44):8861-8864.
- [12] 刘斌,张基昌,陈宏勃,等.生物可降解冠脉支架涂层材料聚乙二醇-聚乳酸-聚谷氨酸共聚物的生物相容性研究[J].中国实验诊断学,2006,10(9):975-978.
- [13] 张志辉,李伟杰,王海昌,等.地塞米松涂层支架临床应用的观察[J].心脏杂志,2007,19(2):192-199.
- [14] 乔树宾,侯青,徐波,等.国产西罗莫司洗脱支架与紫杉醇洗脱支架临床效果比较研究[J].中国介入心脏病学杂志,2007,15(1):1-4.
- [15] 李虎,王海昌,郭文怡.紫杉醇慢速释放支架TAXUSTM临床应用及6个月随访[J].中国介入心脏病学杂志,2005,1(1):17-19.
- [16] 王随峰,韩战营,邱春光.国产生物降解雷帕霉素药物洗脱支架治疗冠状动脉分叉病变临床疗效评价[J].医药论坛杂志,2011,32(5):60-62.
- [17] 王翔飞,钱菊英,刘学波,等.可降解聚乳酸涂层大黄素洗脱支架2年临床随访结果[J].上海医学,2007,30(4):66-67.
- [18] 陈纪林,黄静涵,杨跃进,等.比较不同药物洗脱支架置入后晚期血栓形成的发生率[J].中国循环杂志,2009,(6):406-409.
- [19] 王小庆,彭长农,胡春华,等.Zotarolimus洗脱支架与雷帕霉素洗脱支架临床应用比较[J].广东医学,2009,(02):72-74.
- [20] 高展,杨跃进,陈纪林,等.佐他莫司和西罗莫司支架在老年冠心病患者介入治疗中的对比研究[J].中国老年医学杂志,2009,2(12):972-975.
- [21] 胡蓉,王亚莉.冠状动脉支架材料学特性、生物相容性与置入后并发症[J].中国组织工程研究与临床康复,2010,14(16):2999-3002.
- [22] Vander Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. Circulation.1996;94(7):1690-1697.
- [23] 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 mode. Am Coil Cardiol. 1997;29(4):808-816.
- [24] Schellhammer F, Berlis A, Bloss H, et al. Poly-lactic-acid coating for endovascular stents. Preliminary results in canine experimental arteriovenous fistulae. Invest Radiol.1997;32(3):180-185.
- [25] 刁繁荣,吕安林,李军杰.生物可降解性冠脉支架的研究进展[J].第四军医大学学报,2006,27(20):1916-1918.
- [26] 毛琳,章晓波,袁广银,等.生物可降解血管支架的研究进展[J].材料导报,2010 24(10):66-69.
- [27] 赵惠.心血管药物洗脱支架置入安全性与血管再狭窄的关系[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13(35):6919-6922.