

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.12.024 [http://www.crter.org]

郭奕彤, 谭志刚. 血管内支架材料特点与缺血性脑卒中的治疗效果[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(12):2257-2264.

血管内支架材料特点与缺血性脑卒中的治疗效果★

郭奕彤¹, 谭志刚²

1 沈阳市第九人民医院内六科, 辽宁省沈阳市 110024

2 沈阳医学院奉天医院急诊科, 辽宁省沈阳市 110024

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 随着生物材料学的进步与发展, 缺血性脑卒中的介入治疗很大程度上取代了传统的治疗方法, 成为脑血管疾病治疗的主要手段。

2 文章增加的新信息: ①金属裸支架、药物洗脱支架和球囊扩张结合自膨式支架血管成形治疗的成功率均接近 97%, 但药物洗脱支架置入血管后残余狭窄程度较金属裸支架和球囊扩张结合自膨式支架要低。②涂层血管内支架是在金属表面涂以氧化钛、类金刚石、纤维涂层以及药物等物质, 提高支架的抗血栓性和材料的耐腐蚀性, 防止金属离子的溶出。③血管内支架介入治疗较单纯药物治疗有更好的预防脑血管病事件复发的作用, 且治疗成功率高。

3 临床应用的意义: 血管内支架置入可以降低脑血管狭窄患者缺血性脑卒中的风险, 但临床应用的安全性和有效性还有待于提高, 通过对血管内支架材料的表面改性处理以及新型支架材料的研制, 可以降低支架置入后并发症的发生以及再狭窄问题。

关键词:

生物材料; 生物材料学术探讨; 缺血性脑卒中; 血管内支架; 介入治疗; 血管内成形; 脑血管疾病; 金属支架; 不锈钢; 记忆合金; 涂层支架; 覆膜支架; 药物洗脱支架; 生物可降解支架; 细胞种植支架

摘要

背景: 新型血管内支架材料是目前脑血管疾病介入治疗的研究热点。

目的: 分析血管内支架材料学特征及缺血性脑卒中治疗效果。

方法: 第一作者于 2012 年 12 月应用计算机检索数据库的相关文章, 中文检索词为“缺血性脑卒中; 血管内支架; 支架材料; 介入治疗”, 检索时间范围在 2003 至 2012 年, 共检索到相关文献 120 篇, 符合纳入标准并用于分析的文献 24 篇。

结果与结论: ①金属裸支架在血液中长期存放有腐蚀、金属离子溶出和凝血性等现象, 为解决金属材料存在的问题, 可以通过金属支架表面改性来处理, 提高金属材料的血液相容性。②药物支架是将治疗药物涂于支架表面, 使药物能够持续并高浓度的释放, 防止支架置入后再狭窄。③覆膜血管内支架是在金属支架外表面覆以可降解或不可降解的聚合物薄膜, 抑制血管内皮增生, 对血管平滑肌细胞具有良好的生物相容性, 可以预防血管支架置入后再狭窄。血管内支架治疗可以降低缺血性脑卒中的风险, 是一种安全有效的治疗手段, 同时还可以改善缺血性脑病患者的认知功能障碍。基因及细胞种植支架材料在防治脑血管介入后再狭窄方面也具有一定优势, 是血管内支架材料研究的新方向。

Features of endovascular stent materials and their therapeutic effects on ischemic stroke

Guo Yi-tong¹, Tan Zhi-gang²

1 Sixth Department of Internal Medicine, Ninth People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110024, Liaoning Province, China

2 Department of Emergency, Fengtian Hospital Affiliated to Shenyang Medical College, Shenyang 110024, Liaoning Province, China

郭奕彤★, 1973 年生, 辽宁省沈阳市人, 汉族, 2009 年吉林大学毕业, 硕士, 副主任医师, 主要从事神经内科脑血管介入治疗研究。

zhigangtan@sohu.com

通讯作者: 谭志刚, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 沈阳医学院奉天医院急诊科, 辽宁省沈阳市

110024

tanzhigang5997@

163.com

中图分类号: R318

文献标识码: B

文章编号: 2095-4344

(2013)12-02257-08

收稿日期: 2012-12-29

修回日期: 2013-02-19

(20121203009/LYL·C)

Guo Yi-tong★, Master,
Associate chief physician,
Sixth Department of Internal
Medicine, Ninth People's
Hospital of Shenyang,
Shenyang 110024, Liaoning
Province, China

Corresponding author: Tan
Zhi-gang, Doctor, Chief
physician, Master's supervisor,
Department of Emergency,
Fengtian Hospital Affiliated to
Shenyang Medical College,
Shenyang 110024, Liaoning
Province, China
Tangzhigang5997@163.com

Received: 2012-12-29
Accepted: 2013-02-19

Abstract

BACKGROUND: Novel endovascular stent materials have become the research hot spot in the treatment of ischemic stroke.

OBJECTIVE: To analyze the features of endovascular stent materials and the treatment effect on ischemic stroke.

METHODS: Related databases were searched by the first author with computer at December 2012 for the related articles published from 2003 to 2012. The Chinese key words were "ischemic stroke, endovascular stent, stent material, interventional treatment". A total of 120 articles were screened out, and 24 articles were included for the final review according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: Long-term storage of bare-metal stents in the blood may lead to corrosion, metal ions dissolution and coagulation; the surface modification of the metal material could be used to solve the problem of metal material storage in order to improve the blood compatibility of the metal materials. Therapeutic drugs were coated on the surface of stent which can help the drugs release with high concentration continuously, and this method can inhibit restenosis after stent implantation. Film-covered endovascular stent was covered with degradable or non-degradable polymer films on the surface of metal stent in order to inhibit the vascular endothelial proliferation and restenosis after stent implantation, and the film-covered endovascular stent could promote the biocompatibility of vascular smooth muscle cells. Endovascular stent is a safe and effective treatment method to reduce the risk of ischemic stroke, and it can also improve the cognitive dysfunction of the patients with ischemic encephalopathy. Gene and cell cultivation scaffold material has certain advantages in the prevention and treatment of restenosis after vascular intervention, which is the new direction for the research of endovascular stent materials.

Key Words: biomaterials; biomaterial academic discussion; ischemic stroke; endovascular stent; intervention; intravascular formation; cerebrovascular disease; metal stent; stainless steel; memory alloys; coated stent; covered stent; drug-eluting stent; biodegradable scaffold; cell cultivation scaffold

Guo YT, Tan ZG. Features of endovascular stent materials and their therapeutic effects on ischemic stroke. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(12): 2257-2264.

0 引言

脑卒中患者中有少部分属于原发性脑出血和蛛网膜下腔出血, 大约有85%的患者属于缺血性脑卒中。缺血性脑卒中是指急性起病, 由于脑组织局部血管循环障碍所导致的神经功能缺损综合征, 疾病持续时间至少在24 h。缺血性脑卒中的患者中, 有30%患者属于隐匿性卒中, 25%患者是穿支动脉病, 20%患者是动脉粥样硬化性脑血管病, 低灌注和支脉源性栓塞, 有20%患者是心源性栓塞, 5%患者是由于不常见的原因引起, 如动脉炎、血管痉挛、滥用药物等。缺血性脑卒中动脉粥样硬化比较常见, 且常伴有高血压、糖尿病、高脂血症等危险因素, 其可导致各处脑动脉狭窄或闭塞性病变, 但以大中型管径的动脉受累为主, 颅内动脉病变较颅外动脉病变更多见, 其次为脑动脉壁炎症。此外, 先天性血管畸形、血管壁发育不良等也可引起脑梗死。由于动脉粥样硬化好发于大血管的分叉处和弯曲处, 故好发部位为颈动脉的起始部和虹吸部、大脑中动脉起始部、椎动脉及基底动脉中下段等。当这些部位的血管内膜上的斑块破裂后, 血小板和纤维素等血液中有形成分随后黏附、聚集、沉积形成血栓, 而血栓脱落形成栓子可阻塞远端动脉导致脑梗死。脑动脉斑块也可造成管腔本身的明显狭窄或闭塞, 引起灌注区域内的血液压力下降、血流速度减慢和血液黏度增加, 进而产生局部脑区域供血减少或促进局部血栓形成出现脑梗死症状。溶栓治疗在缺血性脑卒中起一定作用, 但由于临床治疗指征的局限性, 并不适合所有缺血性脑血管病。

1964年, Dotter等^[1]首次提出血管内支架的概念, 经过几十年的基础和临床研究以及血管内支架材料的不断改进, 血管内支架治疗已经在缺血性脑卒中、冠状动脉粥样硬化性心脏病、颅内动脉瘤等疾病的治疗中得到广泛应用, 在缺血性脑卒中治疗后可以明

显增加患者脑组织血供, 预防斑块及附着血栓脱落。

血管支架材料置入到人体后, 会与人体发生复杂的反应, 主要有血液反应、免疫反应和组织反应, 血液反应如血小板血栓、白血球减少等, 免疫反应如抗原-抗体反应、免疫细胞的激活等, 组织反应如炎症反应、纤维化和钙化等。这些反应的机制非常复杂, 是决定血管支架材料置入后成败的关键。临床应用血管内支架治疗缺血性脑卒中的指征包括有症状或无症状的颈内动脉狭窄患者; 血管内狭窄率大于70%; 无血管外限制因素, 如肿瘤或瘢痕等; 无严重的动脉迂曲患者; 无明显的血管壁钙化。血管内支架治疗时不需要全身麻醉和颈部切口, 避免了全麻的不适和颅神经及皮神经的损伤, 并且缩短了患者的平均住院时间, 为患者减轻痛苦。

1 血管内支架材料学特征与缺血性脑卒中治疗特点

1.1 资料来源 检索数据库有关血管内支架材料学特点及治疗缺血性脑卒中研究的文献^[2], 检索时间范围在2003至2012年, 检索词为“缺血性脑卒中; 血管内支架; 支架材料; 介入治疗; 生物材料”, 检索到相关文献120篇, 结果分析相关文献24篇^[3-26]。

1.2 纳入标准 ①血管内支架材料特点及治疗缺血性脑卒中研究相关的文献。②金属支架材料特征的文献。③涂层支架材料特征的文献。④覆膜支架材料特征的文献。

1.3 排除标准 重复研究、综述或Meta分析类文献。

1.4 分析指标 ①脑血管支架治疗缺血性脑卒中的材料学特征。②涂层血管内支架的材料学特点。③覆膜血管内支架的材料学特点。④血管内支架材料与治疗效果的关系。

1.5 血管内支架的材料学特征 血管内支架按照展开方式可以分为球囊扩张式和自膨式, 不同种类的支架适合于不同的血管部位。球囊扩张式支架其自身无弹性, 依靠球囊扩张到一定径值后贴附于血管, 达到扩张目的, 球囊扩张式支架以PalmaZ为代表。自膨式支架如Z型支架、网眼状支架等, 以Wallstant为代表, 可在血管内自行扩张。目前, 常用的血管内支架产品

有Wallstant、SMART、AVE、BX等。

金属支架在临床治疗中取得了一定的疗效, 制作支架的材料有记忆合金、医用不锈钢、钽、钴、镍钛合金等。镁合金材料作为血管内支架, 在人体内腐蚀降解成氢氧化镁和氯化镁, 并释放氢气, 不会对支架附近组织产生毒性反应, 但局部组织镁离子和氢气浓度较高时也会有一定影响, 目前影响机制还不明确。不锈钢和记忆合金材料与其他金属材料相比, 血液相容性相对较好, 主要是由于金属材料在血液中长期存放有腐蚀、金属离子溶出和凝血性等问题, 再加上合金本身含有镍元素, 可能会引起严重的细胞毒性及炎症反应, 为解决金属材料存在的不足和弊端问题, 可以通过对金属支架进行表面改性来处理, 以此来提高金属材料的血液相容性^[3]。

1.6 不同类型血管内支架治疗缺血性脑卒中的成功率 1990年, Mathias报道临床使用Wallstent支架行颅外颈动脉经皮血管置入治疗颈动脉狭窄, 1997年, Higashida报道临床上应用支架置入结合弹簧圈治疗颅内动脉瘤, 1998年, 开始用心脏冠状动脉支架治疗颅内血管狭窄^[4]。近年来, 血管内支架得到更为广泛的应用。马明辉^[5]研究脑血管支架的材料学特性及其治疗脑血管疾病的应用效果, 选取264例脑缺血发作或小卒中患者, 置入金属裸支架、药物洗脱支架和自膨式血管支架治疗, 分析不同血管支架治疗的成功率, 通过长达1年的随访, 检查结果见表1。

表1 不同类型血管支架治疗脑血管病的成功率比较: 1年随访^[5]

支架类型	病例数/病变数	置入前狭窄程度(%)	置入后狭窄程度(%)	成功率(%)
金属裸支架	119/128	77.21±9.80	10.96±9.76	95.3
药物洗脱支架	103/114	75.11±9.67	13.30±8.35	97.3
自膨式支架	42/45	78.30±13.49	18.10±9.53	97.8
合计	264/287	77.64±8.75	11.15±10.04	96.5

注: 金属裸支架共131枚, 包括AVE/S 670支架21枚、Apollo支架56枚、BX支架41枚、Express支架12枚和Jostent支架1枚; 药物洗脱支架共使用支架116枚, 其中包括Cypher支架69枚, Taxus支架10枚, Firebird支架21枚, Excel支架16枚。球囊扩张结合自膨胀支架置入42例45处病变, 包括Neuroform支架6枚, Wingspan支架40枚(共39处病变, 包括1例椎动脉串联病变置入2枚Wingspan支架, 还有1例原先采用球囊扩张成形治疗后形成夹层单纯置入Wingspan支架)。3组置入前的狭窄程度差异无显著性意义, 而支架成形后自膨胀支架治疗组残余狭窄程度明显高于药物洗脱支架治疗组。比较不同类型支架成形的成功率差异无显著性意义, 3组成功率均接近97%。

2 涂层血管内支架的材料学特点

涂层血管内支架是在金属裸支架表面涂以氧化钛^[6]、类金刚石^[7-8]、纤维涂层^[9]、碳化硅涂层^[10]以及药物^[11]等物质, 利用在金属裸支架表面涂以致密的情

性薄膜的原理, 即可以提高涂层支架的抗血栓性, 又可以提高涂层支架材料的耐腐蚀性, 防止金属离子的溶出, 避免金属裸支架与宿主发生复杂的血液反应、免疫反应和组织反应等。经表面处理的生物涂层支架材料研究, 见表2。

表2 经表面处理的生物涂层支架材料研究

第一作者	涂层处理方法及特点	支架材料特性	结论
葛振东 ^[12]	微弧氧化法在钛及镍钛合金表面制备含羟基磷灰石和二氧化钛的微孔涂层, 此涂层耐腐蚀性好, 结合强度高	微孔涂层随微弧氧化时间延长氧化层中钛和镍含量提高。电压550 V, 占空比15%, 微弧氧化20 s时, 微孔均匀分布, 孔径1 μm左右, 涂层有良好的血液相容性。镍钛合金经离子镀-微弧氧化处理在其表面形成以二氧化钛为主的多孔涂层, 涂层表面镍含量保持在1%以内, 表面的大颗粒随占空比的增大及时间的延长明显降低	含羟基磷灰石和二氧化钛的微孔涂层有良好的血液相容性
田翠翠 ^[13]	利用离子镀和微弧氧化相结合的方法在镍钛合金表面制备出了致密钛与多孔二氧化钛的复合涂层	随着脉冲电压、占空比及氧化时间的增大, 涂层的孔径增大。二氧化钛含量增加, 镍离子浓度保持在2%以内。采用静电自组装的方法处理后涂层表面装载CD34 ⁺ 抗体获得钛/二氧化钛/CD34 ⁺ 三重复合涂层, 在多孔二氧化钛上的结合较为牢固, 有较好的耐冲刷性能, 具有良好的抗血栓能力和血液相容性	微弧氧化法和电化学沉积法相结合在钛合金表面制备多孔二氧化钛和羟基磷灰石复合涂层, 当沉积电压为3 V, pH值为5时形成的涂层最为致密, 结晶度较高

注: 经微弧氧化法在镍钛合金表面制备二氧化钛涂层的血管内支架, 涂层表面镍含量在1%以内, 占空比增大以及时间延长, 可见微孔涂层具有较好的血液相容性。

药物支架是将治疗药物通过加工涂于支架上制成, 使置入到人体内的药物能够持续并高浓度的释放, 可以有效的防止支架置入后再狭窄。药物支架的缓释制备方式有几种, 一种是直接在支架上涂覆药物, 另一种是在可降解的基质材料中放入抗血管增生药, 药物释放是通过浓度梯度扩散和支架材料本身的降解来完成, 因此称为药物缓释生物可降解支架, 此支架制备的难度在于材料的降解速度和抗增生药物速度控制。还有一种方式是药物缓释载体以化学键结合在支架的表面, 药物通过与周围环境发生化学和生理作用来释放, 这种支架称为药物涂层支架。

由于药物本身大多不能直接黏附于金属支架表面, 多数药物支架需要使用缓释涂层。缓释涂层材料要求不仅要具有良好的血液相容性, 同时要有恰当的药物缓释曲线, 并具有一定的弹性。用于制备药物涂层支架的药品有3种。①血小板功能抑制剂: 阿司匹林、苯酚咪唑、潘生丁、抵克力得等。②抗凝血药物: 肝素、水蛙素、华法令等。③抗增殖药物: 紫杉醇、雷帕霉素等。

雷帕霉素涂层支架是具有控释雷帕霉素的一种

大环内酯类抗生素, 在细胞周期G₁期转折点前中止细胞增殖, 具有不杀死细胞而显著抗增殖的特性。具有亲脂性, 易通过细胞膜, 使局部组织保持较高药物浓度。动物实验显示, 雷帕霉素涂层支架较普通支架减少35%~50%的新生内膜, 局部炎症反应也明显减轻, 几乎不影响新生内膜的细胞成分和内皮化过程, 亦未发现中膜局部坏死或内膜出血。药物/基质涂层的表面又覆盖了一层不含治疗药物的纯多聚物保护层, 使药物释放的时间进一步延长。药代动力学研究显示, 雷帕霉素涂层支架置入后, 雷帕霉素峰值浓度为(2.6±0.7) mg/L, 仅相当于全身给药时产生免疫抑制作用所需达到的浓度的1/10。置入后3 d时局部组织雷帕霉素水平比血药浓度高35倍, 仍有43%的雷帕霉素残留在支架上。因此, 既能给局部组织提供足够的治疗药物浓度, 又避免由血药浓度过高而引起的全身毒副作用。

石强等^[14]研制一种柔顺性与径向张力兼备的颅内专用雷帕霉素药物洗脱支架, 科学评估其应用于中枢神经系统的可行性、安全性、有效性, 选取2005至2006年症状性大脑中动脉狭窄患者47例, 在局麻下采用Seldinger法经股动脉置入动脉鞘后, 静脉注射肝素钠

3 000–5 000 IU, 追加量为2 000 IU/h。多功能导管于病变侧颈内动脉行三维造影, 然后行常规全脑血管造影。路径 I 或 II 型且 Mori A 型采用裸支架置入, 路径 III 型或 Mori B、C 型采用雷帕霉素洗脱支架球囊扩张。直接置入或利用交换法, 将导管置入颈内动脉, 选择病变展位相, 在路图的引导下将 0.014 微导丝置于大脑中动脉 M3 或 M4 段, 将快速交换球囊或球扩式支架跨越狭窄段, 导引导管内对比, 确定支架或球囊的位置。金属裸支架和药物洗脱支架球囊的直径等于或稍小于狭窄远端的正常动脉的直径, 球囊的直径为 2.0–3.0 mm。用 50% 浓度对比剂缓慢充盈球囊或球扩式支架, 扩张压力小于或等于产品的释放压, 缓慢回抽压力泵, 再次行导引导管造影, 确定残余狭窄率小于 20%, 撤出球囊。对患者行神经功能评价, 10 min 后再次造影。立即行头 CT 平扫, 排除出血后, 继续肝素抗凝治疗。低分子肝素抗凝 3 d。

裸支架置入的 21 例患者, 成功扩张 20 例, 置入前平均狭窄 76%, 扩张置入后平均狭窄为 12%, 1 例出现严重并发症, 血管破裂死亡。雷帕霉素洗脱支架球囊扩张的 16 例患者中, 成功扩张 14 例, 置入前平均狭窄 69%, 扩张置入后平均狭窄为 15%, 1 例由于路径过度迂曲技术失败。可见, 裸支架成形和雷帕霉素洗脱支架球囊扩张法均可有效治疗症状性大脑中动脉狭窄。根据 Mori 分型和路径分型选择合理术式是降低治疗大脑中动脉狭窄并发症的有效策略。近期随访

裸支架成形和雷帕霉素洗脱支架球囊扩张后再狭窄率高仍然是介入治疗中面临的难题。神经功能缺失评分、脑干及大脑组织学检查证实颅内动脉 50, 100 μg 雷帕霉素洗脱支架无神经毒性, 洗脱支架内膜化完整, 与裸支架组相比抑制血管平滑肌细胞增殖显著, 置入后再狭窄明显降低。

3 覆膜血管内支架的材料学特点

覆膜血管内支架是在金属支架外表覆以可降解或不可降解的聚合物薄膜。聚合物支架是完全由生物可降解的物质化学聚合而成的, 主要包括聚乳酸、聚 L-乳酸、聚羟基乙酸、聚羟基乙酸-聚乳酸共聚物等。聚合物支架与血管壁的相容性好于金属支架, 可避免后期的内膜增殖, 特别是可降解的聚合物支架。生物可降解性聚合物所具备的晶体结构、通透性、生物相容性及可伸展性决定了聚合物降解的方式和降解的速率。生物可降解物质仅引起轻微的异物反应, 在损伤修复过程中炎症反应轻微, 无热原、无溶血、无全身毒性和细胞毒性, 其生物相容性更好。覆膜血管内支架材料在心血管疾病治疗中应用相对较多, 在修复主动脉夹层、真性动脉瘤、假性动脉瘤以及主动脉穿透性溃疡等, 治疗的成功率较高、创伤小、疗效好。覆膜血管内支架材料在缺血性脑卒中的治疗中也有较多的应用, 其置入后血管再狭窄的相关研究文献, 见表 3。

表 3 覆膜血管内支架材料与置入后血管再狭窄研究相关文献

第一作者	覆膜支架材料	支架置入后作用	结论
丁付燕 ^[15]	可降解聚乳酸聚碳酸酯共聚物涂层紫杉醇洗脱支架	无支架内血栓、移位及其他并发症。材料置入 1 和 3 个月时内膜厚度变小, 管腔面积较大, 与裸支架置入后内膜厚度和管腔面积比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。置入后 6 个月内膜厚度和管腔面积各组比较, 差异无显著性意义	采用可降解聚乳酸聚碳酸酯共聚物涂层紫杉醇洗脱支架可以安全有效抑制健康小型猪血管支架置入后 1 个月和 3 个月时的内膜增生, 保持管腔面积, 预防血管支架内再狭窄
李娟 ^[16]	可缓释血管内皮生长因子的聚乳酸-聚乙醇酸支架	血管内皮生长因子在体外释放达 14 d 以上, 血管平滑肌细胞在可缓释血管内皮生长因子的聚乳酸-聚乙醇酸支架膜片上生长良好, 细胞增殖符合细胞生长曲线, 对血管平滑肌细胞有良好的相容性	可缓释血管内皮生长因子的聚乳酸-聚乙醇酸支架制备方法简便易行, 可在较长时间内持续释放活性血管内皮生长因子, 对血管平滑肌细胞具有良好的相容性
苏立伟 ^[17]	聚乳酸聚乙醇酸膜	聚乳酸聚乙醇酸膜孔径为 179 μm , 局部无组织坏死和脓肿形成。早期以中性粒细胞和嗜酸性粒细胞浸润为主, 后期以淋巴细胞浸润为主。聚乳酸聚乙醇酸膜于 8 周基本吸收, 细胞种植实验显示细胞在聚乳酸聚乙醇酸膜表面生长良好	聚乳酸聚乙醇酸膜在材料结构、组织及细胞相容性和降解率方面符合组织工程血管支架材料的要求
邢珺 ^[18]	生物可降解聚乳酸-聚乙醇酸-聚乙二醇	生物可降解聚乳酸-聚乙醇酸-聚乙二醇支架置入前金属蛋白酶 2, 9 和相应酶原明显高于对照组, 支架置入后 7 d 与置入前相比金属蛋白酶 2, 9 以及相应酶原虽有增高趋势, 支架置入 30 d 后金属蛋白酶 2 及酶原高于置入前, 金属蛋白酶 9 及酶原亦增高	血清金属蛋白酶 2 及酶原在动脉硬化动物模型中明显增高, 生物可降解聚乳酸-聚乙醇酸-聚乙二醇支架置入后金属蛋白酶 2 增高

注: 聚乳酸类可降解覆膜血管内支架材料置入后能够抑制血管内皮增生, 对血管平滑肌细胞具有良好的生物相容性, 可以预防血管支架置入后再狭窄。

4 血管内支架材料特点与缺血性脑卒中治疗效果的关系

对于缺血性脑卒中的血管支架介入治疗作用已

有目共睹, 然而, 药物与血管内支架介入在脑血管疾病治疗中的效果是否相同? 是否存在差异? 两种方法治疗后的复发率是否有所不同? 其比较结果见表

4。

表 4 药物治疗与血管内支架介入治疗脑血管疾病的效果比较

第一作者	疾病类型	治疗方法	n	疗效	结论
朱玉 ^[19]	颅外段颈动脉(包括颈总动脉和颈内动脉)粥样硬化重度狭窄缺血性脑血管病	药物	42	药物治疗组发病后3个月内发生脑血管病事件者6例, 发生率为14.29%, 死亡1例, 死因为缺血性脑卒中并发肺炎。发病后12个月内发生脑血管病事件者15例, 发生率为35.71%, 其中死亡4例, 死因均为缺血性脑卒中并发症	颅外段颈动脉粥样硬化重度狭窄病变药物治疗与血管内介入治疗相比, 血管内介入治疗具有短期内更好的预防脑血管病事件复发的倾向, 且安全性高
		血管内支架	44	介入治疗组发病及经治疗后3个月内发生脑血管病事件者1例, 发生率为2.27%; 发病后12个月内发生脑血管病事件者6例, 发生率为13.64%	
陈军 ^[20]	严重的颈动脉粥样硬化性狭窄	药物	30	支架治疗和药物治疗组与单纯药物治疗组治疗结果比较, 差异有非常显著性意义($P < 0.05$)	颈动脉支架有较高的技术成功率, 颈动脉支架和药物治疗与单纯药物治疗相比具有优越性
		颈动脉支架和药物治疗	30	支架成形+药物治疗能减少症状性颈动脉狭窄的6月的相关性卒中和死亡, 能减少6个月的致残性卒中	
刘海平 ^[21]	脑供血动脉存在中-重度狭窄的患者	药物	165	单纯药物治疗组狭窄血管血流速度改变没有统计学差异	血管支架联合药物治疗可有效防止病变血管供血区卒中事件的发生。从血流动力学方面看, 单纯药物治疗可以有效阻止血管狭窄的进展, 血管支架联合药物治疗组血管直径大于单纯药物治疗者
		血管内支架联合药物治疗	256	血管支架联合药物治疗组血管血流速度的改变趋势为1个月内为下降趋势, 1-3个月以及6-12个月增长幅度较大, 3-6个月增长较少	

注: 血管内支架介入治疗较单纯药物治疗有更好的预防脑血管病事件复发的作用, 而且支架介入治疗技术成功率高, 支架联合药物治疗后血管直径明显大于单纯药物治疗。

不同类型血管内支架置入治疗脑血管狭窄的效果分析, 见表5。

表 5 不同类型血管内支架置入治疗脑血管狭窄的效果分析

第一作者	研究目的	n	评价指标	治疗效果	研究意义
田立桩 ^[22]	缺血性脑病患者进行血管支架成形治疗对其认知功能障碍	46	认知功能评分	治疗后认知功能障碍评分较治疗有明显升高, 支架置入成型可以改善患者的认知功能	患者最易受影响的认知功能障碍依次为记忆力、注意力与计算能力、回忆能力
牛文书 ^[23]	血管内支架植入治疗椎-基底动脉狭窄	25	临床症状和支架有无再狭窄	动脉狭窄程度从治疗前的76.9%(50%-98%)下降至5.2%(0-30%), 残余狭窄率为3%-25%, 远端血供良好	严格把握适应征, 行椎-基底动脉狭窄支架植入治疗的成功率较高, 再狭窄率低, 可以明显减少脑卒中的风险
殷小平 ^[24]	血管内支架成形治疗颅内动脉狭窄性短暂性脑缺血发作	97	血管狭窄程度及平均血流速度, 短暂性脑缺血及脑卒中发生率	释放109枚支架成功94.5%。治疗后6个月内动脉狭窄程度及平均血流速度明显低于治疗前, 治疗后即刻发现1例丘脑出血。9例发生短暂性脑缺血, 3例发生脑梗死, 2例死亡	血管内支架成形治疗脑动脉狭窄性短暂性脑缺血发作安全有效
姚健楠 ^[25]	颈动脉血管成形和支架植入治疗颅外颈动脉狭窄效果分析	199	血管狭窄程度, 短暂性脑缺血及脑卒中发生率	支架植入后血管狭窄程度较植入前降低, 出现小卒中3例(1.5%)。发生短暂性脑缺血发作和脑卒中各2例, 死亡2例	颈动脉血管成形是颅外颈动脉狭窄的一种安全、有效的治疗手段

注: 血管支架治疗可以降低缺血性脑卒中的风险, 是一种安全有效的治疗手段, 同时还可以改善缺血性脑病患者的认知功能障碍, 支架置入后血管狭窄程度较治疗前明显降低。

近年来研究发现, 血管内放射治疗是预防再狭窄的有效手段之一。射线照射可非选择性的杀死各种引起增殖的细胞, 出现射线照射支架用于置入后预防再狭窄的各种方法, 临床使用的放射源主要有 γ 源和 β 源。目前所采用的放射方法有放射性线源、籽源、放射性液体灌注球囊以及放射性支架置入。放射性线源属于短时照射, 要达到既能有效抑制内膜增生, 又不对局部组织造成损伤的要求有一定困难, 另外, 放射性线源或籽源照射存在偏心性, 易致局部血管壁受照不均匀, 而液体灌注球囊又有破裂的危险。放射性支架属永久置入, 射线对血管壁持续照射, 作用可贯穿血管损伤后增殖的全过程, 产生治疗效果所需的初始活度相当低, 对生产、储运及医护人员的操作也都很方便, 因而日益受到重视。放射性支架的制备有原子种植法和反应堆轰击法, 但有价格昂贵的缺点, 而且反应堆轰击还可产生多种不同能量、不同半衰期的放射性物质, 成分复杂, 限制了其在临床的实际应用。

此外, 基因及细胞种植支架, 如血管内皮祖细胞种植支架的研究, 周振华等^[26]研制一种新型血管内皮祖细胞种植支架来防止脑血管介入后的再狭窄, 利用密度梯度离心法结合诱导培养法分离纯化脐血源性内皮祖细胞, 一种支架表面涂布经碳化二亚胺交联的胶原, 另一种涂布经碳化二亚胺交联的胶原后再利用双官能耦联剂N-琥珀酰亚胺基3-(2-吡啶二硫基)丙酸酯与CD34抗体化学键合, 再将血管内皮祖细胞进行种植, 通过共聚焦显微镜观察其生长状况。发现血管内皮祖细胞能够很好的分离纯化, 血管内皮祖细胞种植支架培养7 d后, 细胞基本上能够覆盖支架, 实现再内皮化, 细胞生物学功能良好, 并且细胞数量明显多于未种植的植物支架, 抗体耦联胶原方法能有效实现血管内皮祖细胞的种植, 防止血管介入后再狭窄。

5 总结

随着人口老龄化和经济水平的快速发展及生活方式的变化, 缺血性脑卒中发病率明显上升, 提示以动脉粥样硬化为基础的缺血性脑血管病发病率正在增长。近些年来, 随着大量的有关脑血管病二级预防的随机对照试验研究结果的公布, 脑血管病的治疗有了充分的证据。2008年, 中国制定了缺血性脑卒中和

短暂性脑缺血二级预防指南, 提高和规范对脑卒中病因的诊断及危险因素的认识, 使医生能够充分利用现有的循证医学证据的检查手段, 对患者进行全面的治疗风险评估及病因诊断, 针对不同的病因, 并根据危险因素的多寡和严重的程度, 对不同复发风险的患者进行分层, 制定出具有针对性的个体化的治疗方案。

缺血性脑卒中的危险因素分为可干预与不可干预两类, 可干预因素包括年龄、性别、种族、遗传, 不可干预因素包括高血压、糖尿病、冠心病、高脂血症、吸烟、肥胖等。缺血性脑卒中的内科治疗主要包括超早期溶栓治疗、抗凝治疗、脑保护治疗、降纤治疗、抗血小板聚集治疗和一般维持生命体征及处理并发症等治疗。药物治疗主要是指寻找和去除危险因素或者是联合使用丙丁酚、阿司匹林或其他抗血小板和他汀类药物。外科治疗主要包括颅动脉架桥、颈动脉和颅内血管内支架成形治疗、球囊扩张成形治疗和脑梗死超早期动脉内溶栓等。缺血性脑血管病的血管支架介入治疗占有神经介入治疗患者数量的70%, 能明确绝大多数脑梗死患者的病因。颈部或颅内血管支架治疗技术, 其预后可以使绝大多数患者获满意疗效, 脑卒中事件发生危险性明显降低。

良好的血管支架材料应具备以下几方面性质: ①具有可控制的生物降解速度。②免疫原性低, 不会引起炎症反应。③生物相容性良好。④支架材料的力学和生理学性能良好。⑤还要具备合适的多孔结构。⑥材料易于加工生产。⑦支架在应用前可以消毒^[27-29]。

在临床进行血管内支架置入操作时, 首先需要行血管造影, 明确病变的性质、部位及程度, 并选择合适的适应证后, 最重要的根据病变特点选择适当的支架, 包括支架的类型、直径及长度等指标。支架直径应比病变血管邻近段正常血管直径大10%~15%, 支架长度应长于病变。若1个支架或节式不够时, 可将2个支架重叠或采用多节式支架。置入支架时应特别注意支架的准确定位, 成功的支架置入应使支架准确置于狭窄段, 且覆盖病变的上下端, 支架置入前后还应注意抗凝治疗, 包括服用抗血小板药、抗炎药、生长因子抑制剂和抗细胞增殖药物等, 防止血管再狭窄的发生。

作者贡献: 郭奕彤进行文章构思、实施及评估, 资料收集、成文, 郭奕彤对文章进行审校并对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 实验获得所在单位的伦理委员会批注, 符合伦理学标准。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

6 参考文献

- [1] Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation*. 1964;30: 654-670.
- [2] 中国知网. 国学术期刊总库[DB/OL]. 2012-08-10. <https://www.cnki.net>
- [3] 赵振心, 刘道志, 张一. 血管支架材料及其临床研究进展[J]. *中国医疗器械杂志*, 2005, 29(6): 391-395.
- [4] 吴中学. 脑血管疾病的支架应用展望[J]. *中华神经外科杂志*, 2005, 1(2): 65-66.
- [5] 马明辉. 脑血管支架材料学特征及置入后并发症[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(34): 6413-6416.
- [6] 张孝忠, 张晋, 张军, 等. 氮氧化钛涂层支架在老年经桡(尺)动脉冠状动脉血运重建中的应用[J]. *第四军医大学学报*, 2008, 29(1): 3.
- [7] 邓兴瑞, 冷永祥, 孙鸿, 等. 类金刚石薄膜在不锈钢表面结合强度及耐腐蚀性研究[J]. *功能材料*, 2009, 40(6): 1009-1012.
- [8] 程怀兵. 类金刚石薄膜血液相容性及人脐静脉内皮细胞种植实验研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2008: 7-9.
- [9] 邹迪婧, 赵红, 齐民, 等. 溶剂对静电纺丝聚氨酯纤维仿生涂层的影响[J]. *功能材料*, 2007, 38(7): 1176-1178, 1181.
- [10] 张丽琨, 李钢, 杨家声. 203枚碳化硅涂层冠状动脉支架-TENAX的临床观察[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(3): 210.
- [11] 孙军, 李兴. 经皮腔内血管支架成形术治疗颈动脉狭窄的临床体会[J]. *南通大学学报: 医学版*, 2012, 32(3): 224-226.
- [12] 葛振东. 钛及镍钛合金表面微弧氧化生物涂层的研究[D]. 辽宁: 大连理工大学, 2009: 4-5.
- [13] 田翠翠. 钛及镍钛合金表面生物活性涂层的研究[D]. 辽宁: 大连理工大学, 2011: 4-5.
- [14] 石强. 颅内动脉狭窄的介入治疗及雷帕霉素洗脱支架的动物实验研究[D]. 辽宁: 中国医科大学, 2007: 6-15.
- [15] 丁付燕, 吕志前, 邹榕江, 等. 聚乳酸聚碳酸酯共聚物涂层紫杉醇洗脱支架预防小型猪血管支架内再狭窄的实验研究[J]. *中国心血管杂志*, 2011, 16(1): 38-43.
- [16] 李娟. 可缓释血管内皮生长因子的聚乳酸-聚乙醇酸支架及与血管平滑肌细胞的细胞相容性研究[D]. 陕西: 第四军医大学, 2008: 6-9.
- [17] 苏立伟, 李霞, 赵东锴, 等. 聚乳酸聚乙醇酸膜、聚β-羟基丁酯膜和胶原膜三种材料的相容性探讨[J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(3): 255-258.
- [18] 邢玥, 迟宝荣, 李淑梅, 等. 聚乳酸-聚乙醇酸-聚乙二醇血管支架置入对兔动脉粥样硬化模型血清基质金属蛋白酶2,9的影响[J]. *吉林大学学报*, 2006, 32(2): 257-260.
- [19] 朱玉. 颅外段颈动脉粥样硬化重度狭窄病变的药物与血管内介入治疗的比较[D]. 山东: 山东大学, 2012: 6-8.
- [20] 陈军. 脑保护装置下颈动脉支架成形术治疗症状性颈动脉狭窄可行性研究[D]. 辽宁: 辽宁中医药大学, 2011: 5-6.
- [21] 刘海平. 药物与支架成形术治疗颅内血管狭窄的疗效对比[D]. 吉林: 吉林大学, 2012: 5-7.
- [22] 田立桩. 脑血管支架成形术对缺血性脑病患者认知功能障碍的影响[D]. 陕西: 第四军医大学, 2011: 6-9.
- [23] 牛文书, 王玉斌, 宁群. 椎-基底动脉狭窄血管内支架植入25例疗效分析[J]. *介入放射学杂志*, 2012, 21(7): 589-592.
- [24] 殷小平, 夏忠斌, 游建友, 等. 血管内支架成形术治疗颅内动脉狭窄性短暂性脑缺血发作的疗效观察[J]. *临床神经病学杂志*, 2011, 24(3): 188-190.
- [25] 姚健楠, 刘福全, 胡志强, 等. 颈动脉血管成形和支架植入术治疗颅外颈动脉狭窄[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2012, 17(4): 164-166.
- [26] 周振华, 李露斯, 陈康宁, 等. 血管内皮祖细胞种植支架的研制[J]. *重庆医学*, 2008, 37(21): 2421-2423.
- [27] Chen G, Ushida T, Tateishi T. Development of biodegradable porous scaffolds for tissue engineering. *Materials Science and Engineering C*. 2001; 17(1,2): 63-69.
- [28] Yeong WY, Chua CK, Leong KF, et al. Rapid prototyping in tissue engineering: challenges and potential. *Trends Biotechnol*. 2004; 22(12): 643-652.
- [29] Thomas AC, Campbell GR, Campbell JH. Advances in vascular tissue engineering. *Cardiovasc Pathol*. 2003; 12(5): 271-276.