

血管支架及其在动脉瘤治疗中的发展趋势

<https://doi.org/10.12307/2021.255>

李芳¹, 吴可通², 赵珺³, 李刚¹

投稿日期: 2020-08-17

送审日期: 2020-08-21

采用日期: 2020-09-19

在线日期: 2021-01-22

中图分类号:

R459.9; R318.08; R-1

文章编号:

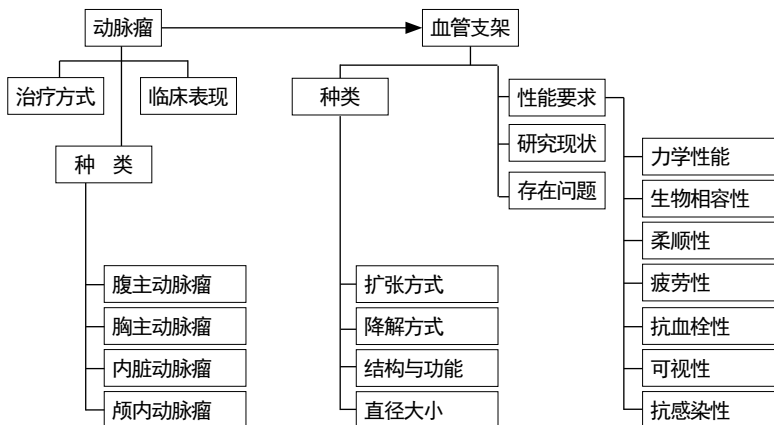
2095-4344(2021)34-05561-09

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△综述了动脉瘤的发病症状、临床表现、治疗手段及其适应证, 阐述了血管支架的研究背景、性能要求、种类、原材料、制备和后加工技术。



文题释义:

血管支架: 是一种内支架, 在血管发生狭窄或病理性扩张时于病变段植入这种内支架, 达到支撑血管、隔绝血液且保持管腔内血流通畅的目的。目前临床上所应用的支架种类众多, 应根据人体的不同生理解剖结构、不同种类疾病来选择不同类型的血管支架。

动脉瘤: 是指动脉壁发生了病变或者损伤, 形成了动脉壁局部性扩张或者膨出, 当血管直径扩张到正常血管直径的1.5倍时可将其称为动脉瘤。根据所处位置不同, 动脉瘤可分为腹主动脉瘤、胸主动脉瘤、颅内动脉瘤和内脏动脉瘤, 动脉瘤一旦破裂, 患者死亡率高达80%。

摘要

背景: 随着血管疾病发病率的逐年上升, 采用血管支架配合微创手术在血管疾病治疗中的临床应用越来越普遍。

目的: 阐述血管支架的研究背景、性能要求、种类、原材料、制备和后加工技术, 分析血管支架植入人体后所出现的并发症及改善方法。

方法: 应用计算机检索中国知网、Web of Science数据库, 检索时间期限为2005至2020年, 中文检索关键词为“血管支架、动脉瘤、腔内隔绝术、研究现状”, 英文检索关键词为“vascular stent; aneurysm; endovascular exclusion; research status”。

结果与结论: 采用血管支架配合微创手术治疗动脉瘤具有重要的临床研究和应用价值, 然而传统血管支架不能同时具备良好的远期通畅率、抗疲劳性、抗血栓和抗肿瘤功能, 应该从结构设计、血管内皮化和高效药物缓释功能改性等方面进行系统设计和改进。血管支架研究是涉及多学科交叉的前沿研究, 需要生物材料、工程技术和医学临床的多学科人才团队协同创新, 才能开发出相容性更好、性能更稳定和价格更低的血管支架, 为人类的医疗事业做贡献。

关键词: 材料; 支架; 血管支架; 动脉瘤; 研究现状; 内皮化; 抗血栓; 综述

Advances of endovascular stent and its treatment for aneurysms

Li Fang¹, Wu Ketong², Zhao Jun³, Li Gang¹

¹National Engineering Laboratory for Modern Silk, College of Textile and Clothing Engineering, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China;

²Department of Interventional Therapy Center, Six Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510655, Guangdong Province, China; ³Department of Vascular Surgery, Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Li Fang, Master candidate, National Engineering Laboratory for Modern Silk, College of Textile and Clothing Engineering, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China

Corresponding author: Li Gang, MD, Professor, National Engineering Laboratory for Modern Silk, College of Textile and Clothing Engineering, Soochow University, Suzhou 215123, Jiangsu Province, China

Abstract

BACKGROUND: With the increasing incidence of vascular diseases, the clinical application of vascular stents combined with minimally invasive treatment

¹ 苏州大学纺织与服装工程学院, 现代丝绸国家工程实验室, 江苏省苏州市 215123; ² 中山大学附属第六医院介入中心, 广东省广州市 510655;

³ 上海交通大学附属第六人民医院血管外科, 上海市 200233

第一作者: 李芳, 女, 1996年生, 陕西省渭南市人, 汉族, 在读硕士, 主要从事医用纺织材料的研究。

通讯作者: 李刚, 博士, 教授, 苏州大学纺织与服装工程学院, 现代丝绸国家工程实验室, 江苏省苏州市 215123

<https://orcid.org/0000-0001-9343-282X> (李芳)

基金资助: 国家重点研发计划(2017YFC1103600), 项目参与者: 李刚; 江苏省第十五批“六大人才高峰”高层次人才项目(GDZB-035), 项目负责人: 李刚; 江苏省高层次创新创业人才引进计划“科技副总”项目(FZ20190257), 项目负责人: 李刚; 南通市科技计划应用基础研究-工业项目(GY12017002), 项目负责人: 李刚

引用本文: 李芳, 吴可通, 赵珺, 李刚. 血管支架及其在动脉瘤治疗中的发展趋势[J]. 中国组织工程研究, 2021, 25(34):

5561-5569.



surgery is widely used.

OBJECTIVE: To describe the research background, performance requirements, types, raw materials, production and modification techniques of endovascular stents, and analyze the complications and improvement methods after the endovascular stent implanted in the human body.

METHODS: The databases of CNKI and Web of Science were searched, and the search time period was from 2005 to 2020. The key words were “vascular stent, aneurysm, endovascular exclusion, research status” in English and Chinese.

RESULTS AND CONCLUSION: The use of endovascular stents combined with minimally invasive treatment for aneurysms is very important in clinic. Traditional vascular stents cannot have good long-term patency rate, durability, anti-thrombosis and anti-tumor functions at the same time; it should be systematically designed and improved from the aspects of structural design, endothelialization, and functional modification of high effective drug release. The study of endovascular stents is a cutting-edge research involving multidisciplinary interdisciplinary research. To develop vascular stents with more biocompatible, more stable, and lower costs, the collaborative innovation of a multidisciplinary team of talents in biological materials, engineering technology and clinical medicine is important, so as to contribute to the medical cause of human beings.

Key words: materials; stents; vascular stents; aneurysms; research status; endothelialization; anti-thrombosis; review

Funding: the National Key Research & Development Program, No. 2017YFC1103600 (to LG); the Fifteenth Batch of “Six Talent Peaks” High-Level Talent Project in Jiangsu Province, No. GDZB-035 (to LG); the “Vice President of Science and Technology” Project of Jiangsu Provincial High-Level Innovation and Entrepreneurship Talent Introduction, No. FZ20190257 (to LG); the Nantong Municipal Science and Technology Plan Applied Basic Research-Industrial Project, No. GY12017002 (to LG)

How to cite this article: LI F, WU KT, ZHAO J, LI G. Advances of endovascular stent and its treatment for aneurysms. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu.* 2021;25(34):5561-5569.

0 引言 Introduction

随着人口加速步入老龄化阶段,国内血管类疾病的发生率不断上升,目前心血管病死亡原因占城乡居民死亡原因之首,其中农村为45.01%,城市为42.61%^[1-2]。心血管疾病是指由于动脉粥样硬化、高脂血症、血液黏稠等导致的心脏或者全身组织发生缺血性或出血性疾病,具有高患病率、高死亡率和致残率等特点。据预测,到2030年全球死于心血管疾病的人数将上升至2 330万^[3]。心血管疾病通常与血管堵塞或狭窄有关,血管支架配合微创手术植入是目前外科治疗心血管疾病的常见手段^[4]。血管支架是指在不引起局部和全身组织损坏的前提下,能够为血管提供足够的力学支撑力、保持血管内通畅、完成血管修复任务的可植入医疗器械。血管支架的适应证主要有两类:一类是外周动脉血管狭窄、脑血管狭窄、冠状动脉狭窄等血管狭窄类疾病,植入该类血管支架主要起到支撑狭窄闭塞段血管,减少弹性回缩和再狭窄,能够保持血流通畅的作用;另一类是腹主动脉瘤、胸主动脉瘤和脑动脉血管瘤等血管瘤样扩张类疾病,植入此类血管支架后可有效隔绝病变部位血液的流动,防止动脉瘤破裂,并且改变血液流体力学方向,抑制动脉瘤内血流的流速和血栓的形成,促进内膜组织增生,封闭动脉瘤腔,从而达到治疗动脉瘤的目的。

目前,市场上用来治疗主动脉瘤的血管支架发展状况良好。国外商用支架生产公司主要有Medtronic Vascular、Cook Medical、Cordis Endovascular、W.L.Gore & Associates、Lombard Medical Technologies、Vascutek Terumo等。Medtronic公司作为最早做腔内修复术的主流公司,一直致力于开发和研究血管支架,从AneuRx到Talent再到Endurant II,每一代支架都具有很大的创新和改进,特别是Endurant II相比于前两代更加注重支架的柔顺性和顺应性,该支架去除了连接杆设计系统,并且支架单元采用M型设计,这些创新型设计都保证了支架释放的准确性,增加了血管壁与支架间的贴附程度,减少了远期移位的风险^[5]。Cook公司的Aorfix是一种十分适用于治疗颈部角度为90°的腹主动脉支架,因为其具有高度可弯曲的镍钛合金环设计,适用于弯曲程度较大的近端和远端的解剖结构^[6]。Cordis公司的Smart stent与Bard公司的Memotherm stent为镍钛合金自膨式支架,都具有较强的支撑力和柔顺性,并且定位性能较好,

通畅率远大于非记忆合金自膨式支架。国内血管支架的研发公司主要有先健科技公司与上海微创医疗器械(集团)有限公司。先健自膨式Z型支架较为瞩目,首先,支架主体无缝线,含有大弯侧纵向支撑杆,可以防止支架短缩位移,为血管壁提供轴向支撑;其次,支架近端部分经过优化延伸到了近端锚定区,能够减少支架对弓上分支的损伤,保护血管不受外部机械损伤。上海微创医疗器械公司的Aegis分叉型大动脉覆膜支架具有良好的应用前景,它是由铬钴镍钼钛合金组成,覆膜材料为膨体聚四氟乙烯,主要用于分叉型腹主动脉瘤的腔内修复,是国内唯一一款采用一体式结构的覆膜支架^[7]。然而,随着人口老龄化速度的加快,未来社会对血管支架的需求会呈上升趋势,因此,对于在动脉瘤治疗中的血管支架的开发和研究方面依旧是研究者们所关注的热点和难点。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 应用计算机检索中国知网、Web of Science数据库,检索时间期限为2005至2020年,中文检索关键词为“血管支架、动脉瘤、腔内隔绝术、研究现状”,英文检索关键词为“endovascular stent; aneurysm; endovascular exclusion; research status”。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 文章所述内容为动脉瘤的种类、临床表现和治疗方式,血管支架材料、种类、性能要求和研究现状。

排除标准: 重复类研究或Meta分析类文章。

1.3 数据提取 共检索到文献778篇,其中中文文献490篇,英文文献288篇,排除与研究目的相关性差及内容陈旧、重复的文献725篇,纳入53篇符合标准的文献进行综述,见图1。

1.4 质量评价 符合标准的53篇文献中,文献[1-4]介绍了心血管疾病的发生率和治疗方式,文献[5-7]介绍了临床上所应用的各类型血管支架,文献[8-19]介绍了动脉瘤的病理、临床表现与治疗方式,文献[20-26]总结了良好的血管支架所需具备的性能要求,文献[27-37]总结了血管支架的种类,文献[38-50]探讨了血管支架的研究现状,文献[51-53]分析了血管支架植入后的存在问题。

2 结果 Results

2.1 血管动脉瘤的病理及其临床症状 动脉瘤是由于动脉管

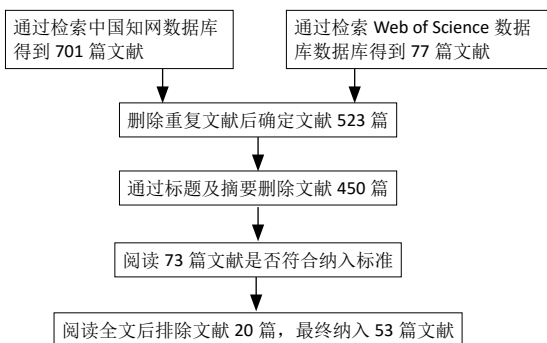


图 1 | 文献检索流程图

壁的病变或损伤而引起的血管壁持久性扩张，这种疾病常发生于主动脉和下肢主干动脉，典型症状有：①肿块：可以为圆形或梭形，大多数伴有搏动感；②疼痛：由于动脉瘤的膨胀会牵拉压迫周围组织，引起腹痛、胸痛和背痛，这种疼痛是持续性或间歇性的^[6]；③贫血：局部组织缺血，若动脉瘤壁形成附壁血栓则管腔狭窄，继而引发血栓，引起急性或慢性缺血症状，表现为眼花、头晕、下肢麻木和腹痛等；④其他并发症：组织器官受压，动脉瘤压迫邻近组织和脏器引起其他病症。根据动脉瘤的形态学类型可分为囊状动脉瘤、梭形动脉瘤、圆柱状动脉瘤、舟状动脉瘤和蜿蜒状动脉瘤，这主要是由于不同病因导致动脉瘤的形态不同。根据动脉瘤出现的部位不同可分为腹主动脉瘤、颅内动脉瘤、胸主动脉瘤和内脏动脉瘤等。

2.1.1 腹主动脉瘤 主动脉是人体内最大的动脉，它将血液从心脏传输至人体的各个部位，而腹主动脉瘤是腹主动脉局部病理性扩张的一种现象，如图 2a 所示，超过正常血管直径值 50% 以上即可诊断为腹主动脉瘤，它是一种常见且严重的致死性血管外科疾病。每年有 (20-30) 人/10 万人患有腹主动脉瘤，据资料显示，每年 55 岁以上患有腹主动脉瘤的人群发病率为 3%，65 岁以上腹主动脉瘤发病率占 8.8%。腹主动脉瘤的临床表现是瘤体逐渐扩张，随后破裂，表现为腹痛和失血休克。随着腹主动脉瘤瘤体的增大速度加快，瘤体破裂的危险指数呈增加趋势，一旦腹主动脉瘤破裂死亡率高达 80% 以上^[9]。因此，医学界称腹主动脉瘤为人体内的不定时炸弹，一旦发现并确诊，迫切需要进行有效治疗。

2.1.2 胸主动脉瘤 胸主动脉瘤同样是一个危险性较高的疾病，诊断时应区分胸主动脉扩张和胸主动脉瘤。当胸主动脉直径超过正常直径上限时即为胸主动脉扩张，当胸主动脉直径扩张为正常直径的 1.5 倍时即为胸主动脉瘤^[10]。早期并无症状，逐渐长大后其临床表现为吞咽困难、胸痛、背痛和主动脉瓣关闭不全等症状。胸主动脉瘤的危险性与其增长速度有关，增长速度越快时所导致的安全性越大，因此该病在早期进行人为干预治疗非常重要。

2.1.3 颅内动脉瘤 颅内动脉瘤是指由于脑动脉局部血管异常改变产生的脑血管瘤样突起，致残率和死亡率较高^[4]，形成原因主要是由先天血管发育异常、高血压、动脉硬化和血管炎等造成管壁结构异常，引发出血等并发症。该病主要发生在中老年时期，最常见的表现是动脉瘤破裂，导致残疾或死亡，并且痊愈者会有再次出血的可能性^[11]，临床中常配

合小口径的血管覆膜支架进行微创治疗。

2.1.4 内脏动脉瘤 内脏动脉瘤是指腹腔内的脏器所属动脉及其分支产生瘤样病变，是一种少见但严重危害人类健康的血管类疾病，发病率为 0.1%-2%，低于腹主动脉瘤和髂动脉瘤^[12]。内脏动脉瘤在早期并没有明显症状，随着后期动脉瘤增大可伴随腹痛，出现搏动性肿块，通过内脏动脉造影技术可发现伴随震颤和杂音。内脏动脉瘤的病因目前尚不明确，但根据临床研究发现与动脉粥样硬化和血管炎症等相关。该类疾病一旦确诊后应尽早手术治疗。

2.2 治疗方式

2.2.1 传统疗法 针对上述不同血管动脉瘤的发病机制和临床表现，传统的治疗方法主要有 3 种：①药物治疗^[13]：通过使用药物控制患者的血压和血脂等，从而控制瘤体的增长速度；②开放手术治疗：对于瘤体直径大于 3 cm，近端瘤颈的直径过大、长度过短和已经出现瘤体破裂的主动脉瘤，可采用开放手术治疗^[14]，如图 2b 所示。然而，手术过程漫长且复杂，对于年龄较大的患者来说进行开腹手术时手术风险较大。根据临床统计数据，在进行开放手术过程中约有 5% 的患者出现下半身瘫痪，12% 的患者在术中死亡，以及术后并发症较多；③腔内修复术：是一种治疗血管动脉瘤的微创手术，它在 1991 年首次应用于临床后发展迅速，目前已经成为治疗动脉瘤的常用手段。腔内修复术只需在股动脉处开一个数厘米长的小切口，甚至不切开而是单纯穿刺，使用导管将血管支架输送至病变处，血管支架通过自扩张或球囊扩张固定在血管壁，以达到隔绝血液与动脉瘤，保持血流畅通，防止血管动脉瘤出现突发性破裂的目的^[15]，如图 2c 所示。此治疗技术的特点是手术创伤小，避免了术中对心、肺等重要器官的损伤，对于一些高龄、开腹耐受性小的患者提供了良好的治疗手段。

2.2.2 新型支架疗法 烟囱技术是目前针对主动脉瘤的腔内治疗技术，这种技术最早由 GREENBERG 于 2003 年提出，是指在主动脉支架植入过程中，因支架的锚定区不足，需要有意覆盖或不慎误堵重要血管分支时，在被覆盖的分支血管和主动脉间并排放置覆膜支架或者裸支架，达到保全或挽救被覆盖分支血管血供的目的，因分支血管内支架的释放位置形似烟囱，故称之为“烟囱”技术^[16]。该技术的优点是既隔绝了容易破裂的动脉瘤，也保证了患者全身血流通畅，各脏器不会出现缺血状态。

然而，烟囱技术在实际操作中存在着许多不稳定性，例如：定位不准确，目标分支血管与瘤颈距离过长等问题，由此诞生了三明治技术。三明治技术是指在 2 个主动脉覆膜支架支架释放小支架至主动脉分支血管内，以达到修复主动脉瘤和重建分支血流供应的目的^[17]。目前，该技术主要应用于解剖形态复杂，无法定制支架，并且不能进行开放手术的近肾腹主动脉瘤。该技术的优点是符合人体生理解剖结构，顺应血流，不改变血流动力学，且应用范围广；缺点是在连接部位处产生内漏的概率较大^[17]。

对于主动脉弓部产生的病变来说，进行原位开窗术会造成体内破膜等诸多问题，预开窗技术可以有效克服这些困难^[18]。预开窗技术是指在手术前通过影像学检查和 3D 打印

技术等精确测量在覆膜支架上定位分支血管的相应位置, 再进行台上开窗或者厂家定制开窗^[19], 最后进行腔内手术, 并在开窗位置释放分支支架。但是这种技术具有一定的局限性, 例如: 预先定制开窗支架需要的周期长, 不适用于急性主动脉综合征患者; 台上开窗虽然所需时间短, 但是可能会出现术中支架不稳定, 引起释放困难等问题, 并且这种技术对于手术者的技术要求较高, 手术中需要准确定位释放开窗支架, 若定位不准确可能会出现分支血管封闭、内漏等问题; 开窗支架与分支支架仅仅通过一层覆膜锚定, 远期可能会出现内漏、松散等问题。

2.3 血管支架的性能要求

2.3.1 力学性能 支架具有良好的力学性能直接决定支架的安全性和远期通畅性^[20], 包括良好的径向支撑力、纵向短缩率和弯曲刚度等。良好的径向支撑力决定了支架展开后能否紧贴于血管壁, 若支撑力过小, 支架易在血管内移位; 若支撑力过大会造成血管壁的局部损伤, 从而血小板聚集形成血栓。支架在体内释放后, 短缩率随着直径的增大而增加, 若植入的支架过短则不能将病变部位完全覆盖, 并且血管会受到纵向剪切力的作用导致血管损伤。总之, 支架需要具备能够承受解剖学弯曲、搏动的血液动力和良好的顺应性等性能。实际临床应用中, 不同类型血管支架所能达到的指标数值是不同的, 并且根据动脉瘤的不同病变程度, 所需要的支架类型和力学性能指标也不同。国际上标准的测试方法参考国际标准 ISO7198-2016, 如宋志浩^[21]采用 Candy-plug 支架通过正交实验模拟测试了支架的最大径向支撑力为 4.8096 N, 最大应力为 654.10 MPa; 邹秋华等^[22]测试了一体化编织支架的弯曲性能和扭转性能, 测试结果为一体化编织支架的弹性回直力始终很低, 且不到 1 N, 而裸金属支架的弹性回直力在 1-3 N 之间, 并且一体化编织支架的最大扭力为 100 cN, 而金属裸支架的最大扭力为 250 cN。

2.3.2 生物相容性 用于制备血管支架的材料应该具有良好的生物相容性。生物相容性是指血液与支架材料相互之间的作用程度。如果血管支架具有良好的生物相容性, 可以避免支架在体内发生感染、免疫排斥反应、血栓形成、支架表面腐蚀或脱落以及其他不良事件发生^[23]。具有良好生物相容性的支架应该具有以下特点: 金属含杂质少; 覆膜厚度小, 但是力学性能好; 金属表面电位低; 金属占有面积尽可能少; 支架耐腐蚀。

2.3.3 柔顺性 将支架安全有效置入到病变部位是先决条件, 所以对于腔内隔绝术的支架来说, 具有柔顺的支架输送系统是必要的^[24]。由于腔内修复术的手术部位大多为股动脉, 不同患者的股动脉至病变部位之间的动脉直径和弯曲情况都有所不同, 柔顺的支架输送系统能够轻松地根据患者中常见的弯曲解剖结构调节其自身结构, 还能根据动脉瘤囊的形态变化调节其装置长度, 从而保证手术的顺利进行。因此, 成功地将支架输送到病变部位非常关键。

2.3.4 疲劳性 支架在植入体内数年后, 因受到体内复杂环境的作用, 一些覆膜支架会发生不同程度地破坏与失效, 例如支架断裂、腐蚀、覆膜老化和滑移等, 引起一系列的并发症, 如血栓、动脉瘤破裂和内皮增生等, 因此支架材料应当具有

一定的抗疲劳性。316 L 不锈钢具有良好的抗腐蚀性, 是外科手术中使用频率最高和使用量最大的植入性金属材料, 也常被用作支架材料; 镍钛合金支架具有良好的生物相容性、较强的耐磨、耐腐蚀性能和抗血栓性能, 也是临床治疗中常用的支架材料。所以, 在血管支架的设计和制造中应尽量保持其耐久性, 避免支架无效和二次手术的风险。

2.3.5 抗血栓性 血管支架植入人体后可能会出现不同程度的并发症问题, 例如: 急性炎症、组织损伤和远期通畅率下降等。远期通畅率下降是目前研究的热点问题, 其与血栓形成有很大关系, 血栓会导致支架的堵塞, 进而引起组织缺血, 危及生命。另外, 随着植入支架的时间延长, 内皮细胞会在管壁上过度增殖, 导致管壁直径变窄。因此, 常常在支架材料表面改性, 有助于提高材料的抗凝血能力, 赋予血管支架一定的抗血栓性, 减轻内膜增生, 防止血液内的不溶性纤维蛋白和血小板等在管壁表面产生堆积, 形成血栓, 影响血流通畅性, 避免二次手术^[15]。因此, 在支架表面进行特定药物涂层, 例如: 肝素、聚乙二醇和雷帕霉素等药物涂层不但可以提高覆膜的防渗漏性能, 还可以解决血栓问题。

2.3.6 可视性 血管支架具有良好的可视性是手术过程中必不可少的性能要求。临床上由于支架设计结构上的局限, 有些支架为了降低金属覆盖率采用不锈钢为支架材料, 使得支架在显影设备下显影效果不佳, 给手术带来困难。在腔内修复术的手术过程中需要 X 射线的全程辅助, 若支架在 X 射线下的可视性不好, 可能会出现支架植入过程困难、损伤自体血管等现象。因此, 可以采用显影性强的金属材料作为支架材料, 例如: 铬钴合金及双层金属材料(外层为不锈钢, 内层为铬钴合金)来提高支架的整体可视性^[25]。

2.3.7 抗感染性 作为治疗心血管疾病的生物材料, 由于其直接接触体内血液, 所以也需具有抗菌功能和抗感染功能^[26]。在支架植入后, 细菌可能黏附在支架表面并进行快速的生长繁殖, 引发感染并引起一系列炎症反应, 产生严重的术后并发症。通常情况下宿主拥有一定的免疫反应, 可以在一定程度上防止感染发生或者在感染后自愈, 但是仅靠自身的免疫是不够的, 还需配合药物治疗或者其他治疗手段, 所以支架抗菌功能化是有必要的。从改性范围上来说可以分为材料主体改性和表面改性, 主体改性是在支架制备过程中加入抗菌材料, 方法简单, 但是抗菌成分的大量使用会对支架的其他性能产生影响, 如力学性能和体内抗腐蚀性性能等; 表面改性是在支架制备成型之后在支架表面进行处理以达到抗感染的目的, 这种方法可控性高, 但是其改性过程非常复杂, 抗菌时间短。

2.4 血管支架的分类

2.4.1 根据扩张方式分类 根据支架在体内的扩张方式不同分为自膨式支架和球囊扩张式支架^[27]。球囊扩张式支架的工作原理为预装在球囊上的支架沿着导丝方向推送至病变部位, 随后对球囊加压使球囊扩张, 从而撑开支架; 当支架径向扩张至合适尺寸后对球囊减压, 使球囊直径减小并沿着导丝方向撤出血管, 发生了形变的支架则留在病变部位, 对病变处的血管起到持续的力学支撑作用, 如图 3a 所示。

自膨式支架的工作原理为: 支架随着导丝推送至人体

内,当支架到达病变部位时依靠自身材料的温度敏感性、结构尺寸和形状记忆功能自行膨胀,扩张血管狭窄部位,如图3b所示。自膨胀式支架变形过程中属于弹性变形,对病变血管损伤小,如商业化血管支架 Smart stent 与 Memotherm stent 具有很强的支撑力和柔顺性,不易出现支架滑移,两者均为记忆合金自膨胀式支架。

2.4.2 根据降解方式分类 根据支架在体内的降解方式不同分为可降解支架和不可降解支架^[28]。可降解支架采用可降解生物材料制成,包括天然可降解高分子、微生物合成高分子、人工合成高分子和可降解金属材料,既可以在血管病变损伤的特定时间内对管腔进行稳定的力学支撑,同时能够释放所搭载的药物促进血管组织的修复,这种支架也具有良好的生物相容性和多种功能性,支架植入人体后可在一定时间内降解,转化为对人体无害的小分子或金属离子排出体外,是血管支架研究领域的重要方向^[29]。不可降解支架是采用不可降解聚合物和金属材料制备,如聚酯、钛镍合金和聚甲基丙烯酸丁酯等材料,不可降解支架植入人体一段时间后,经过人体内长时间腐蚀支架会老化和脱落,在人体内成为异物,易形成血栓,带来二次手术的风险。

2.4.3 根据支架结构与功能分类

(1) 裸金属支架:裸金属支架满足了手术中和手术后期所需要的力学性能要求,例如 Wallstent™ 裸支架,支架材料为 Elgiloy 合金,主要用于颈总动脉或者颈内动脉,力学性能好,但是其功能单一,使用过程中血管壁组织持续增生,导致血管再狭窄。

(2) 药物洗脱支架:药物洗脱支架是在裸金属支架的基础上有一层可以防止再狭窄的药物涂层。此类支架植入人体后可以在病变部位处持续释放有效浓度的药物,发挥持久药效,预防血栓形成和再狭窄。Resolute Onyx™ 药物洗脱支架采用铬钴合金和佐他莫司涂层,用于冠状动脉小血管能够释放高浓度药物,预防再狭窄^[30]。目前药物的种类有^[2, 31]:血小板功能抑制剂,如阿司匹林等;抗凝血药物,如肝素和水蛭素等;抗内皮细胞增殖药物,如紫杉醇和雷帕霉素等。

(3) 覆膜支架:覆膜支架是由金属支架和覆膜组成,金属支架材料通常是不锈钢丝和镍钛合金丝编织或激光雕刻而成^[32-33]。镍钛合金具有良好的生物相容性、耐腐蚀性和力学性能。常见的覆膜材料有聚四氟乙烯和聚酯,采用注塑成膜和纺织成型方法如针织、机织和编织的工艺方法制备^[34],见图2d、e。例如,市场上 Endurant II 支架采用镍钛合金材料、聚酯为覆膜材料,具有良好的柔顺性,准确的后释放设计和柔顺的输送系统。

(4) 表面改性支架

“人工内皮”支架:内皮细胞是血管内皮上的一层上皮细胞,位于血液与血管内壁之间,形成了血管的内壁。完整的内皮细胞能够起到良好的抗凝血作用,原因是:内皮细胞能够分泌合成多种生物活性物质来改善和保证血管的收缩和张力,并且内皮细胞膜上有天然的抗凝血成分^[35],例如前列腺素和肝素等。抗凝血材料的表面内皮细胞化可以减少血栓,抑制内膜增生,提高血液畅通率。

支架表面的血管内皮化过程是抑制血管再狭窄的重要过

程。因此,“人工内皮”支架是将健康的自体静脉内皮细胞取出,经过体外培养和基因修饰处理,将其通过支架转移到病变血管内表面,起到抑制再狭窄和内膜增生的作用。此类支架的优点是免疫排斥反应较小,能够彻底解决支架内膜增生的问题,但是更有效安全的基因修饰处理和支架植入技术仍需进一步完善。

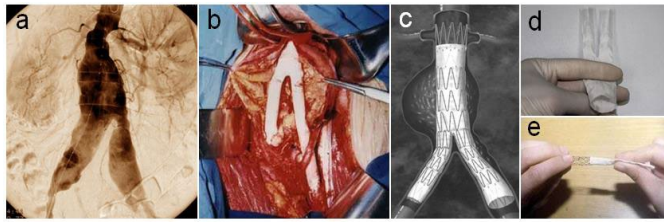
生物聚合性膜支架:由金属支架和生物高分子聚合膜组成,根据生物膜的稳定性可分为生物聚合物支架和生物可吸收支架^[36]。目前,膜的材质为聚四氟乙烯和可降解性左旋乳酸聚合物等。这种无孔支架可以与血管壁高度吻合,提供自愈基质,改善支架的力学性能、防止术后再狭窄等。然而,聚合物本身具有致炎性,能够导致血管内炎症和纤维化,进而使血管内膜增生形成血栓。总体来说,生物可降解性支架具有良好的生物相容性,可以搭载药物近距离治疗血管病变处,但是由于生物可降解性支架的力学支撑性能有限,不能应用于腹主动脉等大血管的治疗。

药物包膜支架:是一种局部持续缓释药物装置,将经过药物灌输的多聚物包膜支架植入血管内部,利用局部持续缓释药物来增强其治疗效果。支架上的药物在多聚物膜上以2种形式释放:多聚物膜不降解,药物以一定速率的洗脱方式释放;通过多聚物膜逐渐降解的方式释放。一般来说,多聚物在体内降解会引起炎症反应,故洗脱方式的效果要优于膜降解。

根据包膜支架搭载药物的不同可分为皮质激素包膜支架、抗血栓药物包膜支架和抗增殖药物包膜支架。皮质激素在理论上具有很强的抗炎作用,抑制平滑肌细胞的增殖,减轻异物反应,抑制内膜生长。抗血栓药物包膜支架主要搭载的药物有肝素、水蛭素和伊洛前列腺素等。抑制血栓形成是支架植入的首要任务,肝素包膜支架可防止支架植入后形成血栓。抗增殖药物支架是利用具有很强抗细胞增殖活性的紫杉醇来抑制平滑肌细胞增殖、迁移和内膜增厚。

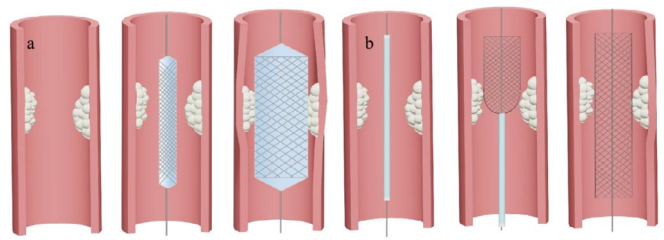
放射功能支架:由于普通支架不能有效治疗血管再狭窄,因此人们开发出了放射功能支架。该类支架是搭载一层放射性核元素,通过放射性核元素发射的射线抑制血管平滑肌细胞的增生,从而抑制内膜增生,达到预防再狭窄的作用^[37]。放射性核元素支架的首次动物实验由 HEHRLEIN 完成并予以报道,研究发现:放射性支架能够抑制平滑肌细胞的增殖,其机制是在病变部位产生足够的电离辐射生物效应,阻碍核酸和蛋白质的合成,从而影响细胞分裂,导致细胞坏死,达到抑制平滑肌细胞增长的目的。由于β射线具有活度低、植入过程易防护和对周围正常组织影响小的特点,目前认为β射线相对安全有效。大量实验表明,放射性膜支架对预防血管再狭窄具有良好的功效,但最佳的放射源、照射剂量、照射时间和次数等仍需进一步研究。

2.4.4 根据支架直径大小分类 根据血管支架直径大小可分为小口径血管支架和中大口径血管支架。直径小于6mm的血管支架为小口径,直径大于6mm的血管支架为中大口径血管支架。小口径血管支架也可分为替换型人工血管和腔内隔绝型血管支架,替换型人造血管是通过开腹或开胸手术,使用人造血管替换掉病变血管达到治疗疾病的目的;腔内隔



图注：a 为病变的腹主动脉血管；b 为置换人造血管手术；c 为腔内隔绝型血管覆膜支架植入手术；d、e 为肌织血管覆膜支架

图 2 | 血管外科治疗及其原理图



图注：a 为球囊扩张支架；b 为自膨胀式支架

图 3 | 球囊扩张支架和自膨胀支架扩张过程

绝型是采用血管支架，通过介入手术将支架植入人体，隔绝病变部分的血管于正常血液循环之外，这种方法具有创伤小、恢复快、术后并发症少等优点^[15]。小口径血管支架主要用在静脉和小口径动脉处，如膝下动脉、冠状动脉，并且制备方法多样化，例如静电纺丝技术、快速成型技术、自组装技术等^[4]。该类支架材料常采用镍钛合金、镁合金，镍钛合金具有优异的形状记忆功能，而镁合金具有良好的降解功能，因此常被用作血管支架材料。

2.5 血管支架的研究现状

2.5.1 支架材料

316 L 不锈钢：目前，支架材料已经由早期的 316 L 不锈钢演变为铬钴合金、钛及其合金和镍钛形状记忆合金。316 L 不锈钢属于高熔铸造镍铬不锈钢，最早于 1960 年由美国材料实验协会 (American Society of Testing Materials, ASTM) 委员会确认为外科植入标准化材料。但是 316 L 不锈钢作为支架材料主要存在以下 2 个问题^[38]：生物相容性较差、耐磨损性与耐腐蚀性有待提高，在长期的人体生理环境中，该材料的植入体表面会产生点蚀、摩擦腐蚀和疲劳腐蚀等问题。

铬钴合金：体内植入级别的铬钴合金属于高熔铸造铬钴合金中含碳量低的类型，其具有强度高、径向支撑力强的优点，并且比 316 L 不锈钢的密度大，能在 X 射线下保持良好的显影效果。但是铬钴合金植入人体后在组织上会出现铬钴离子的富集，由于该离子对人体组织会产生化学作用，会引起纤维组织增生、骨吸收和炎症等不良反应。

镍钛合金：作为植入人体的钛和钛合金属于高熔铸造成型材料，此材料植入人体半年后支架附近有纤维组织紧密附着、钙质沉积和血管增生，因此此材料的生物相容性有待进一步提高。镍钛形状记忆合金作为一种生物医用材料具有良好的耐腐蚀性、抗疲劳性和良好的形状记忆特性，因此镍钛合金已经成为临床上应用最广泛的血管支架材料之一。

镁合金：作为血管支架的镁合金材料中镁金属含量超 90% 以上，它极易与氧气氧化生成氧化镁，其强度与 316 L 不锈钢不相上下，具有一定的支撑强度；并且镁具有良好的降解性能，一般在植入 4-6 周后可完全被人体吸收，对于改善病变血管的顺应性具有重要意义。缺点为金属镁的密度较小，在 X 射线下的显影效果较差，增加了手术过程的操作难度。2004 年，镁合金支架首次应用于临床试验并取得成功，但是其治疗效果还有待观察。

生物衍生材料：主要包括丝素蛋白、胶原、壳聚糖等。丝素蛋白是一种天然高分子生物材料，可从蚕茧中提取而来，具有良好的生物相容性、力学性能和生物降解性，并且材料

来源广泛、成本较低，符合绿色发展理念^[39]。SUZUKI 等^[40]为了评价丝素蛋白力学性能，从家蚕中分离出丝素蛋白，评价了模量、伸长和应力等，结果表明丝素蛋白具有较强的力学性能，并且可以作为血管支架材料。胶原是哺乳动物体内含量最高的蛋白质，具有良好的生物降解性、生物相容性和低免疫原性等优点，主要用作制备生物假体，例如心脏瓣膜和小口径人工血管。但研究发现，当胶原材料快速降解之后极易引起血栓形成，因此目前对于胶原材料的研究重点在于如何对其表面修饰并且预防血栓等问题。壳聚糖是天然多糖甲壳素脱除部分乙酰基的产物，具有优异的生物可降解性、生物相容性和抗菌性等优点，被广泛应用于生物医用材料等领域。BADHE 等^[41]制备出壳聚糖类水凝胶复合支架，结果表明壳聚糖支架材料是一种理想的血管组织工程支架材料。

人工合成高分子材料：主要包括聚乳酸、聚氨酯和聚己内酯等。这些材料用来制备血管支架具有很多优点^[42]：高分子材料具有优异的生物相容性；材料具有优异的可降解性，在人体内可分解成无毒产物，不会对人体产生不良反应；高分子材料作为药物载体可以通过控制材料的降解速率来调释药物的释放速率，达到药物释放最佳效果。但这种材料制备的支架也有很多缺点，例如：聚乳酸类材料脆性太大，并且韧性不足，不能够单独用在血管材料中；对比金属支架其强度较差，可以通过表面改性等方法改善其力学性能；在实际手术操作过程中这种材料在 X 射线下无法显影，定位困难，导致手术操作变得复杂。

复合材料：天然生物材料具有良好的生物相容性和生物降解性，对人体无毒无害；高分子合成材料能够调控自身降解速率和药物释放速率，但是其缺乏优异的力学性能，所以为了克服这些缺点，研究者们将这两种材料混合制备出同时具有这些优点的复合材料支架，从而发挥不同材料的优势。复合材料支架主要分为两组分复合材料和多组分复合材料，是目前发展的重点趋势。两组分复合材料支架有许多，例如壳聚糖/聚乳酸-己内酯复合支架，该支架通过静电纺丝技术制备而成，加入亲水性的壳聚糖可以提高支架的亲水性有利于细胞的黏附和生长。另外，复合材料支架也可使用聚己内酯和明胶，采用静电纺丝技术制备出复合支架，其孔径为 50-100 μm，有利于细胞良好生长。另外，研究者们发现复合支架的材料选择不仅局限于 2 种，还可使用 2 种以上的材料进行复合支架的制备。WANG 等^[43]将胶原、丝素蛋白和聚二酸甘油酯以不同比例混合，采用静电纺丝技术制备出多功能支架，结果表明该材料血小板黏附率较低，具有较低的血栓形成率和良好的力学性能。

2.5.2 加工技术

(1) 裸金属支架加工技术: 支架的加工技术已由早期的单丝编织过渡到平板雕刻卷焊支架, 继续发展为现在的三维激光雕刻支架^[44]。早期的支架主要采用金属丝编织而成, 编织工艺局限较大, 例如: 编织支架壁厚较大、编织结构简单和结构稳定性较差。若要提高支架的支撑力和稳定性, 需要提高编织密度和采用复杂编织结构, 这样会降低支架的柔顺性和收缩性, 从而为植入过程带来困难。因此, 近年来发展了激光雕刻血管支架, 由于支架为整体雕刻而成, 所以可以采用尺寸很小的输送器进行植入, 有利于治疗微小血管的狭窄。

(2) 其他支架加工技术

3D 打印技术: 也被称为快速成型制造和增材制造技术, 这种技术最早在 1986 年由 HULL 提出, 他利用 3D 打印技术使用光敏树脂制备出了精确的 3D 模型, 主要应用于汽车和航天制造业, 随着时代的发展, 3D 打印技术进入各行各业。2001 年, LERMUSIAUXP 等首次报道了将 3D 打印技术应用于血管外科手术领域^[45], 目前在多种 3D 打印技术中用于制备血管支架的方法主要有选择性激光熔化、立体光固化成型和熔融沉积成型技术。这些方法具有很多优点, 首先制备周期短且制造过程简单, 只需设计好支架结构, 在短时间内就能完成血管支架的制备; 另外, 能够显著提高材料的利用率, 有利于节约资源; 可以实现定制功能, 根据患者生理状况和需求的的不同制备出与自身相匹配的血管支架。所以, 3D 打印技术凭借其优势使其具有广泛的应用前景。

静电纺丝技术: 是一种简单、低耗的技术方法, 具有广阔的应用前景。静电纺丝装置主要包括 3 部分: 高压电源、喷射装置和接收装置。其工作原理主要是将纺丝溶液装入注射器中, 在注射器针头上加上高压直流电, 在外电场的作用下纺丝液的形状为圆锥形也被称为泰勒锥, 当电压足够大时会从针头中喷射连续的射流, 由于射流表面带有相同电荷, 射流表面具有相互排斥力, 这一系列射流在电场作用下会分散开来, 形成直径相似的纤维落在接收装置上, 形成纤维膜^[46]。由于静电纺丝技术制备的纳/微米直径纤维具有优异的性质, 所以被广泛应用于污水处理、电容器、生物医药和组织工程等多个领域。

在制备人工血管支架方面, 采用静电纺丝技术主要有以下几个优点: ①首先, 静电纺丝纤维的结构类似于机体的细胞外基质, 机体细胞外基质由蛋白纤维和黏多糖纤维组成, 并且也呈网状结构, 可通过调节静电纺参数设置使纤维各项性能达到与机体几乎一致的效果, 这是其他支架制备技术较难达到的一点^[47]; ②第二, 由该方法制备的纤维具有高孔隙率, 可为细胞生长提供大量空间; ③第三, 可对支架进行功能化修饰, 通过引入生长因子等功能性物质提高支架的抗凝血性, 改善细胞生长状况; ④第四, 该工艺操作简便, 无论是合成材料还是天然衍生材料都可以通过纺丝设备制备成纤维。所以, 近几年来静电纺丝技术与组织工程血管支架的联合发展呈上升趋势, 备受研究者的青睐。

热致相分离技术: 也称为冷冻干燥技术, 随着多孔支架的深入研究, 该方法被广泛应用于组织工程支架的制备中。在该方法中, 首先将聚合物高温溶解于一定的溶剂中形成均

相体系, 随着温度升高两体系发生分离现象, 聚合物从溶剂中析出, 再通过冷冻干燥技术将溶剂去除, 得到具有多孔结构的聚合物材料。该方法的优点是: 操作方法简便且对硬件设施要求不高, 得到的材料的孔隙率较理想。但是也存在一些缺点, 例如, 通常在溶解聚合物过程中需要使用有机溶剂, 但大多数有机溶剂对人体有不良反应, 支架上有机溶剂的残留是一个重要问题; 其次, 该方法要求所使用溶剂的凝固点较高且容易被去除, 所以能够使用该方法的溶剂种类较有限。

2.5.3 结构与功能设计

(1) 结构设计

单层结构: 血管支架的结构已由早期的裸支架、药物涂层支架逐渐发展到覆膜支架。金属裸支架是由裸支架构成的单层结构血管支架, 也是第一代支架。目前市场上常用的支架材料为镍钛合金和铬钴合金。镍钛合金具有良好的形状记忆功能和弹性回复性, 也具有较好的生物相容性和抗腐蚀性, 满足人体植入材料的要求, 所以镍钛合金已成为最广泛应用的支架材料之一。然而, 金属裸支架在临床治疗上存在诸多不足, 例如, 纯金属长期植入人体后会在体内腐蚀, 金属离子存于体内进而引发血管炎症, 导致血管内膜损伤, 血管再狭窄率上升。因此, 许多研究者提出了对支架材料表面进行功能改性处理, 提高血液相容性。

双层结构: 覆膜支架是一种由金属支架和覆膜组成的双层结构血管支架, 它既保留了金属支架的支撑作用又通过覆膜改变了病变血管的血流动力学, 目前被广泛应用于主动脉瘤的手术治疗中。在血管外科手术中, 覆膜支架为临床上治疗血管动脉瘤的常用血管支架, 如 Hercules Low Profile 直管型覆膜支架、Hercules® 分叉型支架和 Aegis 分叉型大动脉覆膜支架, 如表 1 所示^[48-50]。Hercules Low Profile 直管型覆膜支架通过裸支架后释放机制使覆膜支架定位及释放更精准, 同时在外鞘直径、支架系统抗弯和扭转性能等方面有明显突破。Aegis 分叉型大动脉覆膜支架由铬钴镍钼钛合金组成, 覆膜材料为膨体聚四氟乙烯, 属于一体式结构的覆膜支架, 设计操作简便, 用于分叉型腹主动脉瘤的腔内修复, 适用于血管出现部分狭窄的腹主动脉瘤, 支架骑跨于主动脉分叉点可以防止向远端移位。

表 1 | 市场化血管支架的类型、材料及其适应证^[48-50]

市场化支架	支架类型	适应证	所用材料
Aegis®	覆膜支架	腹主动脉瘤	铬钴合金 / 聚四氟乙烯 / 外
Wallgraft™	覆膜支架	髂动脉 / 股动脉	镍铂合金 / 聚酯 / 外
Hercules® Low Profile	覆膜支架	胸主动脉	镍钛合金 / 聚酯 / 内
Zenith Flex	覆膜支架	腹主动脉	不锈钢 / 聚酯 / 内
Talent	覆膜支架	腹主动脉 / 胸主动脉	镍钛合金 / 聚酯 / 两侧
Gore Viabahn	覆膜支架	肝动脉	镍钛合金 / 聚四氟乙烯 / 外
Wallstent	裸支架	静脉	Elgiloy 合金
Nnova™	自扩张支架	外周血管	镍钛合金
Resolute Onyx™	药物洗脱支架	冠状动脉小血管	铬钴合金 / 佐他莫司涂层

三层结构: 药物涂层支架是由裸支架、基质和药物 3 部分组成的 3 层结构血管支架^[30], 药物涂层支架主要针对再狭窄问题。与金属裸支架相比, 该类支架具有更好的生物相容性, 实现了对药物的控释能力, 也可以改善支架的耐腐蚀性, 避免与宿主发生免疫排斥反应; 但是远期再狭窄率并没有下

降,并且药物释放完成后残留的聚合物会增加血栓形成的概率,造成二次手术。

(2) 功能设计: ①支撑功能: 对于第一代支架——裸金属支架, 研究者们赋予它的仅仅是支撑功能, 主要用于治疗冠状动脉、大动脉、外周血管和颅内血管等部位的再狭窄以及堵塞; ②具有抗增生功能、抗血栓功能和抗炎性功能的药物涂层支架, 如抗增生类药物紫杉醇药物涂层支架, 抗血栓类药物肝素涂层支架, 抗炎性类药物地塞米松涂层支架等^[2]; ③隔绝血液功能: 1991年, PARODI又将血管覆膜支架用于治疗腹主动脉瘤, 对于动脉瘤, 血管覆膜支架不仅具有裸支架的支撑功能, 还具有隔绝血液和改变血管异常血流动力学的功能; ④可降解功能: 可降解金属支架避免了裸金属支架长期放置出现的断裂风险和引起的血管壁慢性炎症问题, 但是支架的有效支撑时间将缩短, 血管再狭窄的发生率会提高。

2.6 血管支架植入后存在的主要问题 在治疗心血管类疾病时, 腔内隔绝术相比于传统开腹手术创伤小、感染率低和术后并发症少, 但是术后远期结果有待改善。由于人体自身生理环境(如血压和血液环境等因素)导致支架在植入人体一段时间后发生不同程度、不同种类和不同部位的损坏, 例如织物覆膜撕裂、支架腐蚀和支架断裂等, 这些损坏引发了不同程度的术后并发症, 如支架移位、血管内漏、血栓和动脉瘤破裂等^[51]。这些问题主要集中在支架自身问题和植入后引起的后遗症问题。

2.6.1 支架的结构设计问题 血管支架的覆膜可以起到隔绝血液与血管的作用, 从而恢复血管通畅。织物型的支架覆膜主要发生织物纱线断裂、织物表面磨损和纱线滑移等问题^[34]。金属支架仅起到力学支撑作用, 它决定了支架是否具有耐久性和力学稳定性, 然而金属支架常会出现断裂、移位和表面腐蚀等问题。在血管覆膜支架中, 缝合线用于固定金属支架和织物覆膜, 因此缝合线的质量决定了血管覆膜支架整体的结构稳定性, 它出现的问题主要有缝合线磨损、缝合线断裂和缝合线降解等。

2.6.2 支架植入后的并发症 血管支架植入后人体自身会出现不同程度的炎症反应、内漏、血栓和支架源性新破口等问题^[52]。支架作为人体异物进入人体后会引发免疫排斥反应, 引起炎症, 这是机体对于异物产生刺激的一种正常防御反应, 但是炎症反应会对人体自身组织进行防御攻击。支架的内漏问题是由支架的滑移引起的, 覆膜支架的滑移与支架近远端锚定是否稳定有关。支架一旦发生内漏会使动脉瘤再次暴露于血液的压力下, 轻度情况会出现血栓, 严重情况会导致动脉瘤破裂。对于可降解金属支架(例如镁合金支架), 它在植入人体后, 由于镁的性质过于活泼导致其在体内降解速度过快, 支架碎片对血管产生一定的刺激作用, 进而引起血管内膜增生。除了这些常见问题, 还有一些新型并发症出现, 如支架源性新破口, 这是由于当支架用在弯曲度较高的血管内部时(如主动脉弓)会产生由支架尖端引发的血管破口现象, 这一并发症的发生率和死亡率分别为3.4%和26.1%。

2.6.3 改善方法 为了改善支架移植后的问题, 可以从血管覆膜支架的结构设计、制备技术、后加工工艺和术后治疗方式入手。为了使织物型的血管覆膜支架不出现破裂和滑移等

现象^[20], 研究发现经纬向的织物紧度和密度是影响覆膜稳定性的最大因素, 所以选择合适的经纬紧度和密度不仅能抵抗血液压力, 其厚度与柔软度也将更能符合支架要求。对于金属支架来说, “Z”型环状支架比菱形网状支架有更强的支撑作用。对支架的尖端进行钝化处理可以避免引发血管破口。对于血管覆膜支架的缝合工艺, 应该确保缝合点均匀且有规律, 并且支架尖端缝合密集可以防止支架移位, 每个缝合点使用2次穿入式缝合优于单次穿入式缝合。避免血管支架出现再狭窄问题, 可以通过优化载药途径的方式, 常用的药物涂层主要包括肝素、雷帕霉素和聚乙二醇等^[53], 还可以借助一些药物载体, 如丝素蛋白、胶原和壳聚糖等天然生物材料, 不仅可以改善支架的生物相容性, 还可以搭载和持续缓释药物高效治疗血管动脉瘤。为了避免可降解金属支架出现的降解过快问题, 例如: 可在镁金属中加入钙、锌等金属元素来改善镁合金支架的物理和机械性能, 延长其有效支撑时间; 也可在表面涂覆生物可降解聚合物如聚左旋乳酸等, 或者在聚合物中添加抗血栓等药物, 随着聚合物在支架表面降解, 药物也会逐渐释放, 延长了支架的有效作用时间。

3 结语与展望 Conclusions and prospects

随着人口老龄化的速度加快, 心血管疾病已成为人类健康的重要隐患。临床中血管支架的应用越来越广泛, 血管支架的发展趋势一直是研究者们所关注的焦点。支架材料已从金属类发展到可降解类, 相对于裸金属支架所带来的再狭窄的难题, 生物可降解支架已成为关注的热点和研究重点。支架种类已从早期的裸金属支架、药物洗脱支架、血管覆膜支架发展为可降解支架, 并且更偏向于注重支架的生物相容性、安全性和有效性。

但是支架再狭窄一直是临床上研究的重点问题, 因此对血管支架的性能提出了更高的要求: ①力学性能: 支架能有效隔绝病变部位的血流压力, 可承受血管内外部的压力, 保持管腔内通畅, 并且有足够的柔韧性和良好的顺应性, 这些对支架的固定能力和耐久性至关重要; ②耐久性: 避免支架在体内由于腐蚀、断裂而带来二次手术; ③生物相容性: 具有良好的生物相容性能够确保支架在体内不会引起感染、血栓和免疫排斥等不良反应; ④仿生结构: 具有一定仿生结构的支架有利于细胞贴附生长, 避免引起免疫排斥反应和代谢后产生不良产物, 引起更多术后并发症; ⑤药物缓释功能: 具有长效的抗血栓药物缓释功能; ⑥工业化: 不仅能够大规模生产, 而且能满足不同的临床需求。

血管支架的研究是涉及多学科交叉的前沿研究, 需要生物材料、工程技术和医学临床的多学科人才团队协同创新, 才能开发出种类更齐全、性能更优越和成本更低的血管支架, 为人类的医疗事业做贡献。

作者贡献: 李刚进行综述设计; 资料收集为李芳; 李芳撰写成文; 李刚、吴可通、赵璐审核。

经费支持: 该文章接受了“国家重点研发计划(2017YFC1103600)、江苏省第十五批“六大人才高峰”高层次人才项目(GDZB-035)、江苏省高层次创新创业人才引进计划“科技副总”项目(FZ20190257)及南通市科技计划应用基础研究-工业项目(GY12017002)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

写作指南: 该研究遵守《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

[1] 马丽媛, 吴亚哲, 王文, 等. 《中国心血管病报告 2017》要点解读 [J]. 中国心血管杂志, 2018,23(1):3-6.

[2] LIU Z, LI G, ZHENG Z, et al. Silk fibroin-based woven endovascular prosthesis with heparin surface modification. *J Mater Sci.* 2018;29(4):41-46.

[3] REBECCA DL. Engineering vessels as good as new? *Jacc Basic Transl Sci.* 2018;3(1):119-121.

[4] 刘桂阳, 周媛. 小口径血管支架生物材料的研究进展 [J]. 产业用纺织品, 2017,35(4):1-7,11.

[5] 谭森, 刘洪, 赵渝, 等. Endurant ii 支架在复杂解剖结构腹主动脉瘤中的应用 [J]. 中国血管外科杂志 (电子版), 2019,11(4):274-277.

[6] VOLPE P, MASSARA M, ALBERTI A, et al. Preliminary results of aortic stent graft to treat infrarenal abdominal aortic aneurysms with severe proximal aortic neck angulation. *Ann Vasc Surg.* 2017;45:193-198.

[7] 吴文辉, 蒲俊舟, 薛玉国, 等. 一体式分叉型覆膜支架在介入治疗孤立性髂动脉瘤中的应用 [J]. 心肺血管病杂志, 2019,38(5):494-498.

[8] 张华楸, 尧小龙. 颅内复杂动脉瘤手术治疗的策略和进展 [J]. 临床外科杂志, 2018,26(7):553-556.

[9] AGHAYEV A, GIANNPOULOS AA, GRONSBELL J, et al. Common First-Pass CT Angiography Findings Associated With Rapid Growth Rate in Abdominal Aorta Aneurysms Between 3 and 5 cm in Largest Diameter. *AJR Am J Roentgenol.* 2018;210(2):431-437.

[10] HORNSBY WE, NORTON EL, FINK S, et al. Cardiopulmonary exercise testing following open repair for a proximal thoracic aortic aneurysm or dissection. *J Cardiopulm Rehabil.* 2020;40(2):108-115.

[11] 周永志, 张小兵, 王建莉, 等. 颅内动脉瘤性蛛网膜下腔出血后认知障碍及影响因素分析 [J]. 浙江医学, 2019,41(18):1975-1977,1982.

[12] BARRIONUEVO P, MALAS MB, NEJIM B, et al. A systematic review and meta-analysis of the management of visceral artery aneurysms. *J Vasc Surg.* 2019;72(1):40S-45S.

[13] 来志超, 孙晓宁, 古丽丹娜·沙艳, 等. 胸腹主动脉瘤的手术方式与外科治疗选择 [J]. 中国血管外科杂志 (电子版), 2018,10(4):233-236.

[14] 孙昊, 戴向晨, 罗宇东, 等. 破裂腹主动脉瘤腔内修复与开放手术效果的比较 [J]. 天津医科大学学报, 2018,24(4):328-333.

[15] 刘泽堃, 李刚, 李毓陵, 等. 生物医用纺织人造血管的研究进展 [J]. 纺织学报, 2017,38(7):155-163.

[16] 陈健, 皮勇, 喻斌, 等. “烟圈”技术在累及主动脉弓部血管的动脉夹层腔内修复术中的应用 [J]. 血管与腔内血管外科杂志, 2019,5(4):285-288.

[17] 郭宝磊, 符伟国. 腹主动脉瘤腔内修复术中重要血管保留方法与策略 [J]. 中国实用外科杂志, 2018,38(12):1385-1390.

[18] 罗宇东, 戴向晨. 体外预开窗胸主动脉腔内修复重建弓部分支血管技术要点及评价 [J]. 中国实用外科杂志, 2018,38(12):1377-1381.

[19] 戴向晨. 预开窗技术保留弓上分支血管在 tevar 术中的应用 [J]. 外科理论与实践, 2017,22(4):290-293.

[20] 王韶霞, 林婧, 劳继红, 等. 原位开窗用覆膜支架织物覆膜的设计与性能研究 [J]. 中国生物医学工程学报, 2019,38(5):636-640.

[21] 宋志浩. 基于有限元分析的 candy-plug 型 NiTi 合金血管支架设计及性能研究 [D]. 北京: 北京有色金属研究总院, 2019.

[22] 邹秋华, 林婧, 关国平, 等. 一体化编织型血管覆膜支架的压缩性能 [J]. 东华大学学报 (自然科学版), 2017,43(1):27-30,87.

[23] 尹林, 黄华, 袁广银, 等. 可降解镁合金临床应用的最新研究进展 [J]. 中国材料进展, 2019,38(2):48-59.

[24] 刘光, 段翠海, 张海军. 介入手术输送系统研究进展 [J]. 介入放射学杂志, 2018,27(7):695-699.

[25] 李利军, 罗建平, 刘安恒, 等. 支架影像增强显影技术指导冠状动脉支架球囊后扩张的辐射剂量 [J]. 临床与病理杂志, 2019,39(6):1255-1259.

[26] 陈宝林, 王东安. 用于心血管医疗装置的聚合物表面构建与生物相容性研究 iii —— 聚合物生物材料表面的凝血及抗凝血涂层改性 [J]. 中国组织工程研究, 2016,20(30):4515-4523.

[27] 张莉, 薛新琴, 陈立峰, 等. 球囊扩张支架与自膨支架治疗症状性颅内动脉重度狭窄的比较 [J]. 解放军医药杂志, 2017,29(6):99-102.

[28] 韩雅玲. 生物可降解支架: 曙光就在前方 [J]. 中华心血管病杂志, 2019,47(4):261-264.

[29] 魏云波, 王敏杰, 赵丹阳, 等. 可降解聚合物血管支架体外力学性能测试实验研究 [J]. 生物医学工程学报, 2019,36(4):604-612.

[30] KIM Y, OH SS, JEONG MH, et al. Comparison of short-term clinical outcomes between Resolute Onyx zotarolimus-eluting stents and everolimus-eluting stent in patients with acute myocardial infarction: Results from the Korea Acute Myocardial infarction Registry (KAMIR). *Cardiol J.* 2019;26(5):469-476.

[31] 魏雨, 张景迅, 范娟娟, 等. 心血管支架表面改性及应用 [J]. 生物医学工程学报, 2016,33(3):593-597,608.

[32] 殷敏毅, 王旭辉. 下肢股腘动脉生物力学特点和常用支架的选择 [J]. 中华血管外科杂志, 2019,4(3):141-144.

[33] 尹玉霞, 王鲁宁, 郝树斌, 等. 医用镍钛记忆合金在微创介入领域的应用 [J]. 中国医疗设备, 2019,34(6):153-156.

[34] 李刚, 李毓陵, 陈旭炜, 等. 多层机织人造血管的设计与织造 [J]. 东华大学学报 (自然科学版), 2009,35(3):264-269.

[35] 胡双龙, 原野, 卢辉俊. 介孔二氧化硅-雷帕霉素-肝素药物涂层支架生物性能的研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2019,36(6):1008-1011.

[36] BALDUS S, KSTER R, REIMERS J, et al. Membrane-covered stents for the treatment of aortocoronary vein graft disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;50(1):83-88.

[37] BI Y, LI J, YI M, et al. Self-expanding segmental radioactive metal stents for palliation of malignant esophageal strictures. *Acta Radiol.* 2020;61(7):921-926.

[38] SLODOWNIK D, DANENBERG C, MERKIN D, et al. Coronary stent restenosis and the association with allergy to metal content of 316L stainless steel. *Cardiovasc J Afr.* 2018;29(1):1-3.

[39] WANG D, LIU H, FAN Y. Silk fibroin for vascular regeneration. *Microsc Res Tech.* 2017;80(3):280-290.

[40] SUZUKI S, CHIRILA TV, EDWARDS GA. Characterization of Bombyx mori and Antheraea pernyi silk fibroins and their blends as potential biomaterials. *Prog Biomater.* 2016;5(3-4):193-198.

[41] BADHE RV, BIJUKUMAR D, CHEJARA DR, et al. A composite chitosan-gelatin bi-layered, biomimetic macroporous scaffold for blood vessel tissue engineering. *Carbohydr Polym.* 2016;157:1215-1225.

[42] 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.

[43] WANG R, LEVI-POLYANCHENKO N, MORYKWAS M, et al. Novel nanofiber-based material for endovascular scaffolds. *J Biomed Mater Res A.* 2015;103(3):1150-1158.

[44] 陈卓, 王佳玲, 李雨田, 等. 冠状动脉支架激光精密切割 [J]. 材料导报, 2008,22(4):112-115.

[45] 周瑞琦. 生物可降解聚合物血管支架 3d 打印工艺研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2019.

[46] RAY SS, CHEN SS, LI CW, et al. A comprehensive review: Electrospinning technique for fabrication and surface modification of membranes for water treatment application. *RSC Adv.* 2016;6(88):85495-85514.

[47] HASAN A, MEMIC A, ANNABI N, et al. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. *Acta Biomater.* 2014;10(1):11-25.

[48] ROSE J. Stent-Grafts for unruptured abdominal aortic aneurysms: Current status. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2006;29(3):332-343.

[49] 管晓宁. 血管覆膜支架 (SG) 的制备及其体外扭转折弯疲劳模拟 [D]. 上海: 东华大学, 2015.

[50] STELLA A, FREYRIE A, GARGIULO M, et al. The advantages of Anaconda endograft for AAA. *J Cardiovasc Surg.* 2009;50(2):145-152.

[51] 关颖, 林婧, 关国平, 等. 覆膜支架的金属支架结构设计对其顺应性的影响 [J]. 东华大学学报 (自然科学版), 2019,45(3):370-374,380.

[52] 李莎, 符竣, 王波, 等. 限制性裸支架在急性 standford a 型主动脉夹层中的应用 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2019,26(8):744-747.

[53] LIU Z, ZHENG Z, CHEN K, et al. A heparin-functionalized woven stent graft for endovascular exclusion. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019;180:118-126.

(责任编辑: GW, ZN, ZH)