

·综述 General review·

高分子生物可降解冠状动脉支架研究现状

徐丽娟, 陈 笋

【摘要】 冠状动脉粥样硬化性心脏病介入治疗研究表明,高分子生物可降解血管内支架相比传统金属裸支架具有独特优势。本文就几种常见高分子生物可降解冠状动脉支架聚合物材料构型、优缺点及临床试验应用情况作一简要综述。

【关键词】 高分子生物可降解聚合物; 血管支架; 药物涂层; 支架内狭窄

中图分类号:R528.1 文献标志码:D 文章编号:1008-794X(2015)-11-1021-04

Polymeric bioabsorbable coronary stents: current situation in research XU Li-juan, CHEN Sun.
Department of Pediatric Cardiology, Affiliated Xinhua Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200092, China

Corresponding author: CHEN Sun, E-mail: drsunchen@vip.sina.com

【Abstract】 The researches of percutaneous coronary intervention (PCI) for coronary atherosclerotic heart disease indicate that polymeric bioabsorbable coronary stents have unique advantages when compared to the traditional bare metallic stents. This paper aims to make a brief survey about the material configuration, advantages and disadvantages of polymeric bioabsorbable coronary stents, etc. and its clinical trial application will also be discussed.(J Intervent Radiol, 2015, 24: 1021-1024)

【Key words】 bioabsorbable polymer; vascular stent; drug-eluting; in-stent stenosis

目前对大多数冠心病最有效的治疗方法是经皮冠状动脉介入治疗。由于传统金属支架作为一种异物易引起支架内血栓形成,后续内膜增生也造成血管再狭窄,导致不良心血管事件发生,国内外研究者致力于寻求一种能够被人体缓慢降解的支架材料,如高分子聚合物材料聚乳酸(PLA)、聚羟基乙酸(PGA)等,这些材料制作可降解支架有很好的生物相容性,植入后血栓形成、异物反应及新生内膜增生均减少,内皮化更完全^[1]。研究表明,药物涂层生物可降解支架表面涂布抗细胞增殖药依维莫司、紫杉醇等,可显著降低介入术后支架内再狭窄概率,减少不良心血管事件发生,提高患者生活质量。

1 Igaki-Tamai 支架

Igaki-Tamai 支架是日本 Medical Planning 公司制作并率先应用于人体的高分子生物可降解冠状

动脉支架,主体材料为左旋聚乳酸(PLLA),结构单元为 Z 字型曲折螺线圈,每个单元间再通过 PLLA “桥梁”连接(图 1)。为了使支架在植入过程中能够显影,在其首尾两端各有一 X 射线不可透过的金属(金)标记物。该支架厚度为 170 μm ,血管覆盖率为 24%^[2];在介入植入过程中需要用加热至 70℃球囊引发支架最初膨胀,植入后在体温作用下,20~30 min 后完全扩张。该支架能够提供约 6 个月足够的径向支撑,2~3 年后被完全降解^[3]。

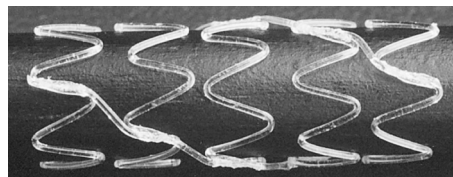


图 1 Igaki-Tamai 支架结构图

临床研究显示,15 例患者植入 Igaki-Tamai 支架后症状明显改善,随访 6 个月仅出现 1 例目标血管重塑,冠状动脉造影见管腔直径无明显改变;另一临床研究报道 Igaki-Tamai 支架植入 50 例患者,随访 10 年后 7 例死亡(1 例死因不明,6 例死于非心血管原因),目标血管重塑率为 28%^[4]。该支架

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.11.022

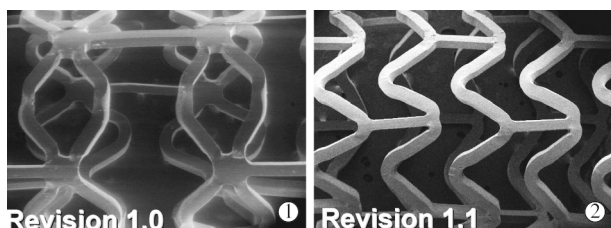
作者单位: 200092 上海交通大学医学院附属新华医院小儿心血管科

通信作者: 陈 笋 E-mail: drsunchen@vip.sina.com

植入后不良心血管事件发生率较低,但并未在临床大量应用,原因可能在于支架植入过程比较复杂,需要加热球囊装置辅助。针对一代支架这一缺陷,Medical Planning 公司新近通过调整支架结构研制出不需要加热球囊辅助的二代支架,目前正在德国进行临床前试验研究。

2 BVS 支架

BVS 支架是美国 Abbott Vascular 公司研制的一种高分子生物可降解药物洗脱支架,平台材料为 PLLA,涂层药物由消旋聚乳酸(PDLLA)和依维莫司 1:1 混合而成。PDLLA 作用是使依维莫司能够缓慢释放。支架首尾两端各有一个铂制标记物,确保其可显影性,2 年左右可完全被降解^[5-6]。BVS 支架 1.0 型厚度为 150 μm ,直径为 1.4 mm,基本结构单元为异相 Z 字型螺线圈,单元之间以直形 PLLA“桥梁”连接,血管覆盖率为 25%;BVS 支架 1.1 型与 1.0 型区别,仅在于基本结构单元为同相 Z 字型螺线圈(图 2)^[4]。



①1.0 型;②1.1 型

图 2 BVS 支架结构图

生物可降解血管支架临床试验 ABSORB 队列研究显示,A 研究中 30 例患者接受 BVS1.0 型支架治疗,随访阶段仅 1 例发生非 Q 波型心肌梗死,6 个月后支架出现较明显回缩;为了克服这一缺陷,二代支架 BVS1.1 型出现,随后 B 研究纳入 101 例患者,接受 BVS1.1 型支架治疗,随访 6 个月时仅有 1 例发生目标血管重塑,2 年后仅有 3 例出现非 ST 段抬高型心肌梗死和 4 例缺血所致血管重塑,未发生支架内血栓形成^[7-8];结果表明 1.1 型支架比 1.0 型支架具有明显优势。

BVS1.0 型支架还需在 -20°C 以下保存,以防止聚合物物理老化,但保存时间不能超过 8 周。1.1 型支架在聚合物加工中作出相应调整,使之不需要保存于 -20°C 以下,保存时间可超过 8 周^[9]。未来趋势是改进性能,使之能够在常温下长时间保存。此外,尽管 BVS 支架能提供接近于金属支架的径向支撑力,但一旦被拉伸超过设计极限,其径向支撑力将会消失,且很有可能会破裂,这也是需要改进的技

术要点之一。

3 REVA 支架/ReZolve 支架

REVA 支架/ReZolve 支架由美国 Reva Medical 公司研制,支架材料是一种酪氨酸衍生的高分子聚碳酸酯聚合物,3 年左右能被完全降解,这种聚合物事先必须浸渍在碘溶液中,以增加射线可显影性^[3];支架平台厚度为 200 μm ,截面直径为 1.7 mm,血管覆盖率为 65%;支架带有一独特的滑扣结构,使支架直径能够随意改变(图 3)。

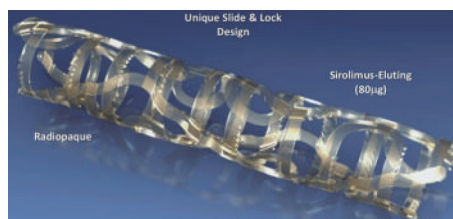


图 3 REVA 支架结构图

在生物可降解血管支架临床试验 RESORB 研究^[10]中,由于 REVA 支架结构的复杂性,局部机械磨损较多,植入后 4~6 个月间发生支架内再狭窄概率高达 66.7%。遂对该支架聚合物及滑扣结构进行修改,形成了改良版 ReZolve 支架,强度有所增加,表面含有西罗莫司药物涂层^[5];另一改良版设计 ReZolve 2 支架也应运而生(图 4),与先前版本相比,结构得以简化,径向支撑力提升了 30%,截面直径减小至 1.52 mm。然而,与其它可降解支架比较,该款支架结构仍过于复杂,厚度过大,易导致血栓形成。下一步研究方向应在减少支架厚度前提下,使支架保持足够强径向支撑力。

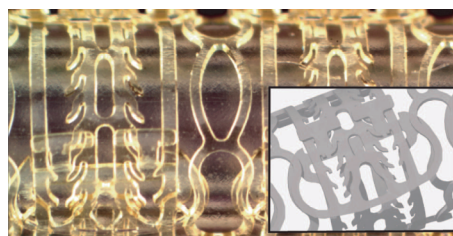


图 4 ReZolve 支架结构图

4 BTI(IDEAL) 支架

BTI (IDEAL) 生物可吸收药物支架(美国 Bioabsorbable Therapeutics 公司)平台厚度为 200 μm ,截面直径为 2 mm,血管覆盖率为 65%,能够提供 3 个月足够强径向支撑力,完全降解需要 9~12 个月^[3]。该支架采用聚丙交酯(PEA)作为骨架连接水杨酸分子,形成聚合物为支架平台材料,支架表面涂布一层 8.3 $\mu\text{g}/\text{mm}$ 西罗莫司(图 5)。由于包含水杨酸和西罗

莫司,该支架具有抗炎和抗细胞增殖 2 种特性^[8,11]。

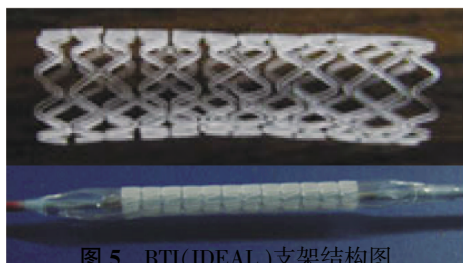


图 5 BTI(IDEAL)支架结构图

相关 WHISPER 研究中将 BTI 支架植入 11 例患者冠状动脉内,经过 12 个月随访未出现支架急性或慢性回缩,但有内膜过度增生现象^[12],也许是药量不够或药物过早释放的缘故。为了解决这一问题,可增加涂层药量或再加一种涂层药物。同时,样本量 11 例明显不够,需要纳入更多患者进行临床试验,以得出相对准确的结果。

5 Xinsorb 支架

Xinsorb 支架(山东华安生物科技有限公司)是中国自主研发的生物可降解药物洗脱支架,平台材料为 PLLA,厚度 150 μm ,截面直径 3~3.5 mm,支架两端有金属标记(图 6),涂层药物为西罗莫司,在室温下保存即可^[13-14]。Xinsorb 支架通过球囊扩张方式植入冠状动脉,能提供超过 1 N 径向支撑力。



图 6 Xinsorb 支架结构图

沈雳等^[15]报道将 Xinsorb 支架和 Excel 不锈钢裸支架分别植入 16 头幼猪冠状动脉,均未发生支架移位或断裂,两者急性弹性回缩率相似。复旦大学附属中山医院葛均波等经临床前动物研究表明,Xinsorb 支架支撑力与金属药物支架(Firebird 2)相似,随访 6 个月时冠状动脉造影定量分析(QCA)和光学相干层析成像(OCT)分析显示其抑制内膜增殖能力与 Firebird 2 支架相似,且在内膜化及炎症反应方面与之无明显差异。但仅有以上结论不能说明 Xinsorb 支架性能优于传统金属支架,因为未构建血管狭窄动物模型,临床应用前还需纳入更多患者进行试验,随访更长时间。

6 PCL 支架

PCL 支架由中国台湾长庚大学研制,平台材料

为相对分子质量 80 000 的聚己内酯(PCL),由独特的结构单元拼接成滑扣式结构,大同小异的 2 种结构单元分别组成 A 型支架和 B 型支架(图 7)。支架厚度均为 200 μm ,截面直径分别为 3 mm 和 2 mm,通过球囊扩张可达到 5.5 mm 和 3.5 mm。在抗压强度和塌陷压力测试中,B 型支架显示出比 A 型支架更好的性能;抗压强度与金属支架相似,但在塌陷压力方面仍比金属支架稍逊一筹^[16]。

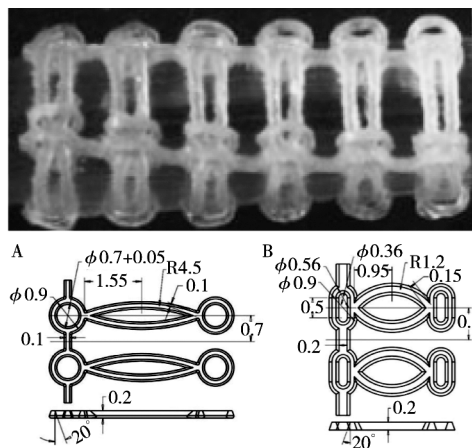


图 7 PCL 支架结构图

PCL 支架表面一般喷涂有药物西罗莫司、紫杉醇等。Shen 等^[17]研究涂布紫杉醇 PCL 支架,体外试验发现该支架能持续 60 d 释放高浓度紫杉醇。Lee 等^[18]研究涂布西罗莫司 PCL 支架,体外试验发现该支架能持续 6 周释放高浓度西罗莫司,且能抗平滑肌细胞增殖。目前尚无 PCL 支架植入血管的动物实验或临床试验报道。PCL 支架虽具有滑扣式结构,但其截面直径仍过大,不利于经鞘管输送;厚度较大,需要进一步临床试验验证是否易导致支架内血栓形成。PCL 支架载药特性良好,故可进一步研究一种或几种不同药物覆膜,寻找效果最好药物。

7 总结

冠状动脉支架植入血管病变处后,血管发生重塑,一旦血管完成“自我修复”,支架的存在就无意义,反而会导致一些不良后果。高分子生物可降解支架在血管“自我修复”后被人体完全吸收,利于血管内皮细胞功能恢复,经生理刺激后血管发生正性重塑过程。高分子可降解支架更加柔软易变形,对血管的剪切应力更小。研究表明,剪切应力对新生内膜分布有影响,剪切应力过大易导致内膜过度增生^[19]。

药物涂层支架植入术后效果更好,但目前涂层药物大多局限于抗细胞增殖药,其它一些药物也可作为支架覆膜,如三氧化二砷可诱导血管平滑肌细

胞凋亡,从而抑制平滑肌增殖。覆膜药物选择尚需进一步研究。

高分子生物可降解冠状动脉支架存在一定的局限性。首先,各项研究显示其径向支撑力和抗压能力均不如金属支架,有些高分子材料制作过程复杂且保存条件苛刻,支架制作成本比传统金属支架高得多。其次,高分子物质在 X 线下不能显影,因而不便于介入操作中监控。第三,生物可降解高分子材料降解速率和完全降解时间不能达到理想要求。针对这些局限性,可研究合成性能更优越的高分子聚合物,使支架主体材料力学性能达到或超越金属支架;支架主体材料中可考虑掺加一定的金属物质,以使其显影;通过更多体内外降解实验明确高分子物质降解速率和时间,并作出相应调整等。

纳米技术迅速发展及纳米材料应用广泛深入^[20],为高分子生物可降解冠状动脉支架性能改进带来新希望。二氧化硅纳米管或碳纳米管适量掺入 PLA 或聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)构成的纳米复合材料,能够改善高分子聚合物力学性能^[21],且可作为药物和基因的良好载体,这种材料制成的支架有望取得更好的临床疗效^[20]。载有匹伐他汀和 PLGA 纳米粒子涂层的支架与西罗莫司涂层支架相比,炎症反应、纤维沉积及内皮化延迟现象明显减少^[22]。因此,采用纳米技术对高分子材料进行改性,是高分子生物可降解冠状动脉支架研究的重要方向^[21,23]。

高分子生物可降解材料可及时被人体代谢,不会妨碍处于生长发育期儿童患者原本血管生长,可用于制作儿科血管支架,如针对先天性心脏病的支架。这也是高分子生物可降解支架重要研究课题。

[参考文献]

- [1] 席玉胜. 中国组织工程研究与临床康复[J]. 2010, 14: 6397-6400.
- [2] Taylor JP. The past, present, and future of bioresorbable vascular scaffolds[J]. Eur Heart J, 2014, 35: 745-746.
- [3] Alexy RD, Levi DS. Materials and manufacturing technologies available for production of a pediatric bioabsorbable stent[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 137985.
- [4] Bourantas CV, Zhang Y, Farooq V, et al. Bioresorbable scaffolds: current evidence and ongoing clinical trials[J]. Curr Cardiol Rep, 2012, 14: 626-634.
- [5] 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: 1270-1276.
- [6] Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2009, 2: 255-260.
- [7] Gogas BD, Farooq V, Onuma Y, et al. The ABSORB bioresorbable vascular scaffold: an evolution or revolution in interventional cardiology?[J]. Hellenic J Cardiol, 2012, 53: 301-309.
- [8] Onuma Y, Ormiston J, Serruys PW. Bioresorbable scaffold technologies[J]. Circ J, 2011, 75: 509-520.
- [9] Costopoulos C, Naganuma T, Latib A, et al. Looking into the future with bioresorbable vascular scaffolds[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2013, 11: 1407-1416.
- [10] Gonzalo N, Macaya C. Absorbable stent: focus on clinical applications and benefits[J]. Vasc Health Risk Manag, 2012, 8: 125-132.
- [11] Jabara R, Pendyala L, Geva S, et al. Novel fully bioabsorbable salicylate-based sirolimus-eluting stent[J]. EuroIntervention, 2009, 5: F58-F64.
- [12] Waksman R, Pakala R. Biodegradable and bioabsorbable stents[J]. Curr Pharm Des, 2010, 16: 4041-4051.
- [13] Sammel AM, Chen D, Jepson N. New Generation coronary stent technology is the future biodegradable? [J]. Heart Lung Circ, 2013, 22: 495-506.
- [14] Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents[J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10: 248-260.
- [15] 沈 雳, 王齐兵, 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: 301-305.
- [16] Liu SJ, Chiang FJ, Hsiao CY, et al. Fabrication of balloon-expandable self-lock drug-eluting polycaprolactone stents using micro-injection molding and spray coating techniques[J]. Ann Biomed Eng, 2010, 38: 3185-3194.
- [17] Shen L, Wang QB, Wu YZ, et al. Short-term effects of fully bioabsorbable PLLA coronary stents in a porcine model[J]. Polym Bull, 2012, 68: 1171-1181.
- [18] Lee CH, Chen CJ, Liu SJ, et al. The development of novel biodegradable bifurcation stents for the sustainable release of anti-proliferative sirolimus[J]. Ann Biomed Eng, 2012, 40: 1961-1970.
- [19] Gomez-Lara J, Garcia-Garcia HM, Onuma Y, et al. A comparison of the conformability of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds to metal platform coronary stents[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3: 1190-1198.
- [20] 欧阳雪晖, 欧阳墉, 张学军. 纳米材料/技术及其在医学中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 529-535.
- [21] 董 生, 袁 正, 吴胜伟, 等. 碳纳米管-聚氨酯复合膜的力学特性及生物相容性初步研究[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 127-130.
- [22] 赵 钢, 朱 伟, 陆志刚, 等. 载有匹伐他汀的纳米涂层支架的研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 486-491.
- [23] 熊筱伟, 朱劲舟, 杜 润, 等. 聚合物涂层改性对药物洗脱支架植入后血管内膜修复的作用[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 655-659.

(收稿日期:2015-04-09)

(本文编辑:边 伟)