

血管内支架的研究及临床应用

任国成 杨仁杰

最早的血管内支架是 1894 年 Abbe 应用玻璃管连接动物的血管。1964 年 Dotter 和 Jukins 提出了腔内血管成形术的概念,同时假设应用硅或塑料材料支撑血管以达到保持血管张力^[1]。1969 年 Dotter 等于透视下经导管在狗的主动脉内植入不锈钢圈,他还首次证明了血管内支架可与血管壁合为一体,维持血管腔的通畅^[2]。1983 年他又提出了“温度成形”的概念(Thermoplastic stent),即镍钛合金制成的弹簧圈在改变其所处环境温度是会改变其原来的形状^[3]。1985 年 Wright 等描述了不锈钢做成的“Z”字形的支架^[4],同年 Palmaz 等报道了球囊扩张的支架^[5]。以后相继出现了各种支架。如由钽金属丝编织的支架,弹簧状网眼支架,以及一些非金属的支架。从而使血管内支架的研究和应用进入了一个新的发展时期。近来人们试图寻找合适的材料为金属支架覆以 cover 或借助于生物化学、分子生物学技术使支架上附有抗凝物质或生长抑制因子,以便减轻支架留置术后的并发症。

血管内支架的特性

所有的血管内支架均有一共同的目的:支撑狭窄部位的血管,降低 PTA 术后血管的急性闭塞及再狭窄的发生率。支架的近期和远期效果都取决于支架的特性,即生物相容性,柔顺性,放射成像性及扩张性。

一、生物相容性(Biocompatibility)

生物相容性是指血管内支架与血液及血管内皮间的相互作用。临床上的生物相容性主要包括血栓形成和抗腐蚀作用。许多物质极易引

起血栓的形成和刺激血管内膜的增生。不锈钢丝支架通过减少金属表面积和表面超光滑及其它方法来降低血栓形成的发生率。

二、柔顺性(Flexibility)

血管内支架的柔顺性是放置支架成功的主要因素,对于冠状动脉支架,柔顺性尤为重要,因为支架必须适应于冠状动脉的形状和角度。实验提示:支架的弯曲部可引起内膜的损伤,甚至血管壁的穿孔及管腔的闭塞^[6,7]。因此血管内支架必须柔软,使支架进入血管时既不刺激内膜,又保持植入位置的稳定。

三、射线成像性(Visibility)

血管内支架的射线成像性对于荧光屏下操作,放置支架十分重要,支架的射线成像性因支架材料的性质及厚度所决定,良好的支架在荧光屏下清晰可见。金、白金的射线密度较大,但价格昂贵且无弹性。不锈钢的射线密度不如金或白金,但其弹性较好。钽的放射密度较大,弹性也适合球囊扩张^[8]。

四、扩张性(Expandability)

血管内支架的扩张性对于置入支架在血管中的稳定性及扩张血管以及防止植入术后的并发症有一定的作用。扩张后的直径小于设计直径会增加血栓形成的危险性^[9],过度扩张又会损伤血管内膜。Palmaz-schatz 支架的优点就是可以精确地扩张到比膨胀球囊稍小的直径而保持不变^[10]。

血管内支架对机体的影响

动物试验表明^[11]血管内支架放置后最初数小时,即有一薄层纤维及血小板沉积在支架上,

1~3 周内, 支架被一层不成熟的新生内膜所覆盖。8 周内成为胶原和上层细胞构成的完整内膜; 从而减少了血栓形成及对血流的阻力和涡流。

一, 血管内支架对局部血流和血栓形成的影响

目前的血管内支架多为金属或合金, 在离子型介质中带正电荷。这种正电荷在放置支架后的几秒钟内吸引带电荷的血浆蛋白和纤维蛋白原覆盖在支架的表面。这种蛋白可降低血栓形成的机率。其它影响血栓形成的因素还有支架材料, 自由表面能, 表面结构, 及质地特性等。支架本身和放置支架后引起的纤维组织增生使局部血管的弹性下降, 而失去对血流的调节和适应能力, 而使局部血流变少, 且不同材料的支架在血流较慢的情况下均易形成血栓。Sanvaye 认为血栓的形成有自限性, 当支架两端的压力差达到一定的阈值时, 血流较快则不易形成血栓。压力差较低时会促使血栓的形成, 使血管径变小又增大了支架两侧的压力阶差, 使其达到一个不易形成血栓的阈值, 则血栓的形成停止。如血流太慢或压力差未建立起来, 则血栓形成会直至管腔完全闭塞。所以支架放置后要维持足够的血流。而美国得克萨斯大学的 Palmaz 通过试验表明, 血栓形成的量主要取决于支架金属材料的表面积, 不同直径的支架金属表面积不同, 同等量的血栓物质在直径较大的支架表面分布不会造成栓塞, 而在直径较小的金属支架则很容易造成栓塞。

二, 血管内支架对血管壁的影响

血管内支架放置后对相应的血管壁有嵌入作用, 支架嵌入后留下的凹陷很快地被血栓所覆盖, 并在血管壁上蔓延。在未凹陷的部分血管壁保留有部分血管上皮组织, 这些上皮会以此为中心形成新的上皮, 很快地覆盖于血栓的表面, 而不致使血栓形成过大, 或造成肌细胞增殖而导致血管腔的截面积减小而狭窄。为了达到这个目的多数学者认为支架选择要比病变附近正常血管直径大 10%~15%, 而 Palmaz 认为血管有显著的弹性回缩力, 即使支架与血管的直

径相同或小于血管的直径, 这种嵌入作用仍能达到。

三, 对血管内膜增生的影响

虽然血管内支架可使狭窄的血管腔形成大而光滑的血管腔, 降低了再狭窄的发生率, 但血管内支架植入术后也存在再狭窄, 主要是支架内膜增生的结果。有些作者认为这种内膜增生是支架引起的局部炎性反应和平滑肌细胞增生的结果。Palmaz 认为支架放置数周后支架表面的血栓层逐渐被成纤维肌性组织所替代。而低血流量引起的血栓包埋了肌纤维组织, 于低血流动脉内放置支架六个月后, 覆盖着的组织与内膜增生难以区别。所以在支架放置后长时间应用抗凝药物, 对低血流量的动脉是有利的。Palmaz 认为狭窄发生在支架放置后的后期是由于没有继续应用抗凝药物或血管内膜功能异常的结果。

血管内支架的种类

一, 自体扩张支架 (self-expanding stent)

目前主要自胀“Z”型钢丝支架 (Gianturco stent), 自胀式钢丝网内支架 (Wallstent) 及螺旋型自胀式支架^[12]。其中 Wallstent 型已广泛应用于临床。这类支架可以压缩在特制的限制性外鞘内, 当外鞘后撤时, 支架可自动扩展而支撑在血管内并持续扩张, 直至支架扩张力与血管壁张力相当, 使血管充分扩张。其中双螺旋型 stent 不易经皮植入, 而“Z”型支撑动脉太硬, 钢丝网状内支架柔软, 易与血管走行相吻合。由于急性期 (2 周内) 血栓形成或放置支架不易到位而使自胀式支架的应用受到限制。

二, 热记忆支架 (Thermal memory stent)

是由镍钛合金丝制成。在冰水中可以变得十分柔软, 在体温或近似体温条件下恢复原状支撑在血管内。螺旋管形支架能弯曲, 可以对抗血管辐向收缩力, 但植入困难, 操作复杂, 临床已不采用。最近有 Z 型记忆合金支架的临床应用报道^[19]。

三, 球囊扩张支架 (Balloon expandable)

stent)^[13,14,18]

主要是 Palmaz 支架,已经美国 FDA 批准应用于临床,用不锈钢合金制成。Strecker 等改用钽制成。Palmaz 支架主要有两种规格,一是壁厚 0.15mm,直径 3.1mm、长 30mm 有数列平行可摇晃窄槽的医用不锈钢无缝钢管,和直径为 1.6mm、长为 15mm 的钢管,后者主要用于冠状动脉。由球囊扩张后支架呈网状样扩张并支撑在血管内。这种支架能方便地装于大多数标准的球囊导管上。直径扩张率可达 6:1,且不易发生移位。Schatz 等改进的 Palmaz-schatz stent 是用 1mm 长的桥杆连接两段 7mm 长的有槽无缝钢管,具有良好的纵向顺柔性。

血管内支架应用范围

一、适应证

外周血管内支架主要用于 PTA 术后并发症或不成功者,(1)PTA 术后急性闭塞;(2)PTA 术后内膜撕脱可能造成血管梗阻者;(3)PTA 术后血管壁夹层;(4)PTA 术后遗留狭窄>30%者;(5)搭桥血管的再狭窄。对周围血管无明确的禁忌证,对严重的心功能不全,严重末梢血流障碍,PTA 发生血管破裂,假性动脉瘤,致密广泛的动脉钙化均不宜行血管内支架植入。

二、冠状动脉血管用支架主要用于(1)症状性冠脉疾病,有心肌缺血的客观表现;(2)造影是单支或多支冠脉病变;靶病灶区直径狭窄>70%;(3)造影示同侧或对侧具有侧支循环越过病灶区到末梢血管。不宜放置支架的标准为(1)病灶近端或病灶区血管扭曲。(2)左主干阻塞,除非有分流移植物与至少一支远端血管畅通。(3)新近的急性心肌梗塞。(4)邻近病灶血管的大分支血管病变。(5)广泛的末梢血管病变,阻碍靶区血流流出。(6)吻合部位病变。(7)PTA 后急性闭塞。(8)伴有先心病,心肌病或瓣膜病者。

血管内支架的并发症

一、支架血栓形成

是血管内支架较严重的并发症。急性支架血栓形成(2周内)可行球囊成形术和溶栓治疗;晚期支架血栓形成(3月内),比较少见。可能与抗凝药物和内膜过度增生有关。发生于冠脉内支架的血栓形成可引起急性的心肌梗塞和死亡,Schatz 报道其发生率为 2.9%。

二、急诊外科搭桥(CABG)

是冠脉支架放置的主要并发症,主要原因是导引导管及导引钢丝损伤血管所致。Schatz 报道其发生率为 0.9%。

三、出血

在支架放置前后,均需用抗凝治疗和防止血栓形成,因此血管内支架引起出血的机率大于 PTA 和 PTCA。合理使用抗凝剂是预防出血的关键。股动脉局部损伤引起的严重出血时需外科修补。

四、支架栓塞或移位

在放置自体扩张支架时,在限制性外鞘撤出前,外露的支架可能会卡在动脉内膜上或造成夹层,支架难以放置,并可引起栓塞。在球囊扩张支架放置失败时,在撤出导管时可使支架从球囊脱离而引起栓塞。而由于支架选择偏小或球囊充盈不够可使支架移位。严重者可可引起血管阻塞。支架放置时可引起血痉挛但多数经正确处理无不良后果。

五、血管内感染

血管内感染为血管内支架置入术的潜在并发症,目前尚未见报道。

血管内支架的疗效

Schatz 等报道了 226 例冠脉内支架置入术后狭窄明显改善,从治疗前的 $73 \pm 15\%$ 下降到 $16 \pm 12\%$,观察随访三个月重症者由 6.5% 上升到 92%,Sigwart^[15]报道 19 例冠脉球囊成形术后放置 24 个冠脉支架,随访六个月,支架通畅无狭窄,病人的临床症状多消失。多组报道表明周围血管放入支架后,随访六个月 Doppler 踝桡压的指数平均提高 $0.32 \sim 0.40$ 。病变两端压

力差从平均 $36.4 \pm 12\text{mmHg}$ 降到 $1.6 \pm 2.7\text{mmHg}$ 。血流动力学的改善决定了临床症状的明显改善, 症状消失者为 76.3% - 95% 随访 6 个月有率 90%^[16-19]。

参考文献

1. Dotter CT, Jukins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. *Circulation* 1964, 30: 654.
2. Dotter CT. Transluminal placed coilsprings and arterial tube graft: long term patency in the canine popliteal artery. *Inveat. Radiol.* 1969, 4: 329.
3. Dotter CT, Buschmann RM, Mickinney MK, et al. Transluminal expandable nitinolcoil stent grafting: preliminary report. *Radiology* 1983 174: 259.
4. Wright KC, Wallace S, Charnsangavej C, et al. Percutaneous endovascular stents: an experimental evaluation. *Radiology* 1985 156: 69.
5. Palmaz JC, Sibbitt PP, Renter SR, et al. Expandable intraluminal graft: a preliminary study. *Radiology* 1985, 156: 73.
6. Charnsangavej C, Carrasco H, Wallace S, et al. Preliminary assessment of treatment with expandable metallic stents. *Radiology* 1986, 161: 295.
7. Rousseau H, Penl J, Joffre F, et al. Self-expanding endovascular prosthesis: an experimental study. *Radiology* 1987, 164: 709.
8. Schatz RA. Report of a new radiopaque balloon expandable stent in canine coronary arteries. *Circulation* 1988, 78: 448.
9. Gunther RW, Vorwerk D, Antonucci F, et al. Iliac artery stenosis or obstruction after unsuccessful balloon angioplasty: treatment by a self-expandable stent. *AJR* 1991, 156: 389.
10. Rousseau H, Joffre F, Railat C, et al. Self-expandable endovascular stent in experimental atherosclerosis. *Radiology* 1989, 170: 773.
11. Palmaz GC, Laborde JC, Rivela FJ, et al. Stenting of the iliac arteries with the Palmaz stent: experience from a multicenter trial. *cardiovas Intervent Radiol* 1991, 15: 291.
12. Mass D, Zollkofer CL, Lagiader F, et al. Radiological follow-up of transluminally inserted vascular endoprosthesis: an experimental study using expanding spirals. *Radiology* 1984, 152: 659.
13. Strecker EP, Ber G, Schnider B, et al. A new vascular balloon expandable prosthesis: experimental studies and first clinical results. *J Interv Radiol* 1988, 3: 59.
14. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al. Clinical experience with the Palmaz-Schatz coronary stent: Initial results of a multicenter study. *Circulation* 1991, 83: 148.
15. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987, 316: 701.
16. Strecker EP, Liermann D, Barth TH, et al. Expandable tubular stents for treatment of arterial occlusive disease: experimental and clinical results. *Radiology* 1990, 175: 97.
17. Gunther RW, Vorwerk D, Antonucci F, et al. Iliac artery stenosis or obstruction after unsuccessful balloon angioplasty: treatment by a self-expandable stent. *AJR* 1991, 156: 389.
18. Liermann D, Strecker EP, Peters J, et al. The Strecker stent: Indication and results in iliac and femoropopliteal arteries. *cardiovasc Intervent Radiol* 1992, 15: 298.
19. Klaus AH, Ansrew HC, Johannes L, et al. Iliac artery stent placement: Clinical experience with a nitinol stent. *Radiology* 1994, 190: 199.