

管腔内支架:作用机制、性能和研究进展

I. 管腔内支架的作用机制和性能

欧阳墉综述 李麟荪审校

自 1969 年 Dotter^[1] 首次成功的动物实验报道以来,内支架的制作材料和工艺、类型和结构等已有不断改进更新,临床应用也从血管狭窄性病变的再通扩大到非血管(如食管、胆道、气道和尿道等)管腔狭窄性病变的姑息治疗、实质脏器的新通道建立以及动脉瘤的修补和血管移植术等^[2]。因此,狭义的血管内支架(Intravascular stent)也应泛称之为管腔内支架(Endoluminal stent,简称ES)或管腔内支架移植术(Endoluminal stent graft)更为恰当。目前常用的各类ES仍有不少缺陷,除了ES本身因素和操作因素引起的不良后果外,主要的问题是由于内膜增生、纤维组织或肿瘤组织生长所致的进行性再狭窄^[3-6]。什么样的ES才能具有理想的必备条件:无毒、抗凝、耐腐蚀、足够的支撑力、完善的生物相容性和顺应性、充分的弹性或可塑(展)性以及良好的X线吸收性和抗磁性等。怎样才能保持置入的ES长期开通性,是目前ES研究的主要课题。为促进我国ES的研制开发,作者对(I)ES的作用机制、基本性能和(II)ES的研究进展等有关的国外文献进行综述和简评。

一、常用ES类型及其作用机制^[2,5-18]

现今临床常用的ES制作材料多为金属或合金,种类繁多,按其作用机制可分为自扩(张)式(Self-expanding)、球囊扩张式(Balloon expandable)和热记忆式(Thermal memory)。自扩式ES主要是采用医用不锈钢丝加工成“Z”形弯曲管状(如Gianturco和Gianturco-Rosch ES)或编织网状(Wallstent ES)。此类ES本身具有弹性,从导管释放后即在管腔内自行扩张;当管壁弹性回缩(residual load)达到平衡时,ES即获得其

最大的扩张管径。扩张后ES的管径应大于靶部位预定的或自然的直径,这样不仅可以充分发挥其支撑作用,而且扩张后ES的残余弹力还可提供一摩擦力,使ES稳定地附着于靶部位。这种简单的作用机制是所有自扩式ES的优点。自扩式Z型ES适用于弹性小的大静脉和一些非血管性管腔(如食管)并已取得满意的疗效。Wallstent ES适用于动脉,Gunther等报道用于髂动脉闭塞病例之4年开通率可达78%。球囊扩张式ES包括超薄型有槽不锈钢管的Palmaz和Palmaz-schatz ES、不锈钢丝“U”形曲绕的Gianturco Roubin ES以及钢丝编织网状的Strecker ES等。此类ES本身不具弹性,但具有可塑性(Plastic)或可展性(Malleable),释放时虽不能自行扩张,但可被高压的扩张球囊被动扩张至一定径值(可达未扩张ES管径之6倍);扩张后的ES无残余弹力,但靶部位管壁的弹性回缩可产生一环形压力作用于置入的ES上,提供一摩擦力使其牢固附着。此类ES的主要缺点是:由于其本身不具有弹性,未扩张前可受外力压缩而变形;因此,多用于体内深部的管腔。例如,Gianturco-Roubin ES用于急性致死性冠状动脉闭塞病例可明显降低心肌梗塞发生率(7%)、病死率(1.7%)和冠状动脉搭桥术的手术需要(4.2%)。热记忆式ES是由镍钛合金(Nitinol)制成。早期的热记忆式ES,如弹簧状(疏或密螺距)的Cragg ES、制作时是先以高温处理赋予其形状记忆功能,置入冰水后可随意变形缩小并使其顺利通过导管释放,到达靶部位再经加温至相变温度,ES很快恢复其原设计赋予的记忆形状并发挥支撑作用。ES在靶部位的附着固定主要靠管壁的弹性回缩(同球囊扩

张式 ES)。既往认为此类 ES 复杂的作用机制和不变的释放后管径是其主要缺点。近年来通过改变其镍钛成分之比例和改进制作工艺,使其相变温度改变至 $25^{\circ}\text{C} \sim 35^{\circ}\text{C}$ 之间,作用机制类似自扩式 ES, 很易操作, 故有人也称之为自扩式镍钛合金 ES。目前, 用于临床的新型镍钛合金丝编织的 ES 有 Memotherm ES、Elastalloy 和 ultraflex ES 等(详见后述)。

二、ES 的物理特性^[5-21]

(一) ES 金属表面和其展开表面的比率 (Prosthetic - to - Open - Surface ratio) 金属或合金都是血栓酶原性物质, 因此在 ES 制作时, 设计 ES 总的 (展开的) 表面积中, ES 金属表面积应尽可能的缩小。理想的 ES 金属表面积/ES 展开表面积的比率不应大于 $0.2(1/5)$ 。对多数 ES 而言, 此比率将随 ES 展开后管径的减小而增大。Palmaz 用相同的 ES 置入不同内径的犬动脉 ($1.5 \sim 6\text{mm}$) 的研究结果显示: ES 腔内血栓形成状况主要取决于 ES 金属表面积, 不同的展开后管径之 ES 金属表面积可相同; 但是, 形成的同等量血栓性物质分布在较大的展开后管径之 ES 表面, 不会造成 ES 腔阻塞; 而分布在较小的展开后管径之 ES 表面时, 则很易导致闭塞。临床应用中, 一只释放后未能充分扩张达预定管径的 ES, 必然会更易导致血栓形成和闭塞。密螺旋记忆式 ES 因其本身金属表面积大, 故易形成血栓并导致再狭窄。

(二) 扩张率 (Expandability ratio) 是指 ES 完全扩张后与未扩张前两个管径的比例。此比率将决定 ES 的能效和在靶部位的成功释放, 也有利于术前最相应管径 (未扩张的) ES 的选择。例如, ES 扩张率为 4, 如需要其扩张后管径达 5mm , 那么其未扩张前 ES 管径 1.25mm 即可。近来 Palmaz 指出理想的 ES 扩张率应在 6 以上, 小于 4 的 ES 不宜使用。对于大血管 (如主动脉) 的 ES 置放术, 尤其需要扩张率大的 ES, 以便能采用较小管径的经皮穿刺推送导管将其置入, 减少损伤和并发症。Z 形自扩式 ES (如 Gianturco ES) 扩张率虽然尚可, 但扩张力分布不匀, 且随 ES 长径之增加而变明显, 可导致

置入 ES 的移位等不良后果。

(三) 箍力 (Circumferential of hoop strength) 此特性能改变管壁残余弹力 (residual elasticity) 和扩张后 ES 残余弹力相互间的平衡点。箍力弱的 ES 释放后, 由于管壁弹性回缩可使预定要达到的扩张管径变小; 箍力很强的 ES 释放后, 可使靶部位管腔较邻近的管腔更为扩张。由于血管壁的动脉硬化、钙化、放射性纤维化或肿瘤侵犯等病理因素的影响, 而致管壁的弹性模数 (modulus of elasticity) 有很大差异, 故不可能确定 ES 应有的箍力范围; 必须通过预设的动物和临床试验, 制定在病理情况下特定 ES 的箍力。自扩式 ES 置放于弹性很大的血管病变时, 必须选用弹性模数很高、箍力大的 ES 或超大 (over sized) ES。对于球囊扩张式 ES, 如增加其箍力, 将增大扩张球囊径向扩张的困难和球囊破裂的可能性; 所以, 在制作设计时, 应是同时增加 ES 的径向力 (radial strength)。新型的镍钛合金丝编织的 ES, 如 Memotherm ES, 弹性模数和箍力最大。

(四) 释放后径值的变化 因金属性 ES 具有十字晶格 (Crisscross lattice) 结构, 所以随 ES 管径增大的同时可出现短缩。此种关系不呈线性, 当 ES 管径扩张到最大时, 其短缩率明显增高。过份短缩的置入 ES, 可导致管腔病变段不能完全被覆盖和来自 ES 纵向剪力 (Longitudinal shear force) 的损伤。为防止 ES 的过度短缩和投放位置不当, 术前应细心选择 ES 的长度和管径, 术中释放时应使 ES 扩张至允许的管径范围内。新型镍钛合金 ES 短缩较明显。

(五) 顺应率 (Rate of compliance) 是指 ES 的刚性 (rigidity) 与柔顺性 (flexibility) 的对比。ES 的径向和纵向柔顺性 (尤其是后者), 对于 ES 顺利通过狭窄、形状复杂的推送导管和靶部位管腔是必要的; 但可能干扰 ES 腔新生内膜和上皮覆盖的稳定性, 从而可影响 ES 的持续开通性。而 ES 的径向和纵向刚性似乎是有利于 ES 腔内皮组织的稳定覆盖。Strecker ES 柔顺性最好, 刚性差; Palmaz 和 Gianturco ES 纵向柔顺性差, 刚性好; 新型镍钛合金 ES

兼有良好的柔顺性和刚性。

(六) 钝化带和极化电位 (Passivation zone and Polarization potential) ES 必须是耐腐蚀性、尤其当其浸泡在血液中时。否则, 不仅 ES 容易老化, 而且可产生局部和全身的毒性反应。Domas 等的实验研究证实 ES 的抗腐蚀能力主要取决于它的钝化带长度和极化电位。钽丝制成的 Strecker ES 以及不锈钢制成的 Palmaz 和 Wallstent ES 都具有较长的钝化带和较高的极化电位, 所以浸泡在电解质溶液的 ES 表面未见有腐蚀现象; 但同样是不锈钢制成的 Gianturco ES 却未显示任何钝化带, 极化电位很低, 浸泡在电解质溶液的 ES 表面肉眼即可见到腐蚀现象。因此, Domas 等指出除了制作材料外, ES 的制作工艺和工序 (包括切割, 成形, 焊接和消毒等) 也是影响其理化特性的一个不可忽视的因素。

(七) X 线吸收性和抗磁性 现今常用 ES 之金属或合金材料皆为高密度、高质子数物质, 具有较大的 X 线吸收系数, 因此皆为不透 X 线; 除了 Wallstent ES 和新型镍钛合金 ES 外, 其余的 ES 均可在 X 射线下清晰成像。然而, 大多数由不锈钢制成的 ES (如 Gianturco、Wallstent 和 Palmaz ES 等) 皆是铁磁性, 置入 MR 射频场中, 局部皆可形成一小磁场, 其磁场强度是抗磁性物质之 $10^8 \sim 10^{11}$ 倍; 故可严重干扰主磁场, 造成信号畸变和形成金属伪迹。非铁磁性或抗磁性金属在 MR 可成像, 显示为圆形低信号强度影, 外有高信号强度影环绕。Matsumoto 等动物试验和 Liermann 等临床研究证实: 钽制的 Strecker ES 是唯一可作 MR 随访观察的金属 ES, 以采用 FLASH 序列扫描为宜, 股动脉的 Strecker ES 置入后随访结果可以与 DSA 检查相媲美。最近, Starck 报道新型镍钛合金丝制成的 Memotherm ES 也具有抗磁性, 可行 MR 随访观察。

三、ES 的生物相容性^[3~10, 16, 22~25]

(一) ES 与宿主界面 (血液) 的基本反应 (Basic surface interaction at the prosthetic - host or blood interface): ES 释放后立即出现的 ES 与

血液间的界面反应取决于 ES 表面的三种物理特性: 净电荷、自由表面能和质地结构。大多数 ES 的金属和合金表面在离子型介质中带有正电荷, 而血管腔表面和血液成分带有负电荷。Palmaz 的研究证实, 金属表面的正电荷首先吸附血浆蛋白 (主要是纤维蛋白原), 后者转化成的纤维蛋白反应簇可束缚血小板并使其聚集附着, 继而又可促进血浆蛋白沉积, 如此依次在数分钟内即使血小板和血浆蛋白一层层快速沉积于 ES 表面, 同时, 在血流的剪力作用下, 血液细胞也开始聚集附着于上述沉积层; 但在正常情况下, 随着管腔内径缩小和血液动力学的改变, 此过程可出现自限 (self-limiting); ES 置入后 24 小时, 沉积层达到其最大厚度。被上述沉积层覆盖的 ES 金属表面不同于裸露的 ES 金属表面, 是低血栓酶原性 (less thrombogenic), 可减少血栓性物质的沉积并为 ES 表面的再次内皮化创造了条件, 故有人称之为 ES 表面的钝化 (Passivated)。ES 置入后 3 周, 其表面沉积层中的血液细胞渐被纤维肌细胞取代, 同时可见血管滋养管 (Vaso Vasorum) 增生和沉积层表面的内皮细胞生长。ES 置入后 6 年的标本显示: 成熟内皮细胞层覆盖于 ES 表面, 其下之新生内膜组织已全部为含少量纤维肌细胞的胶原蛋白所取代, 新生血管消失; 管壁变光滑, 管腔通畅。有少数金属 ES, 如 Strecker 和 Memotherm ES, 释放于血液中后, 由于在其金属表面可产生均匀的带负电荷的金属氧化层, 因此从理论上讲是可以阻止血浆蛋白和血小板等在 ES 表面的粘附沉积。ES 金属表面的自由表面能 (Free surface energy) 可以影响液体在金属表面的扩散并从而决定了金属表面的湿度, 其强度可用临界表面张力来度量。一个具有相当抗凝作用的固体表面的临界表面张力应在 $20 \sim 30$ 达固 (dynes)/ cm^2 。大多数金属 ES 表面的临界表面张力高于此值, 因此可引起血栓形成。ES 金属表面的质地结构与其制作材料和工艺密切相关, 表面越粗糙则越易形成血栓; 因此, ES 的制作中应尽量提高金属表面之光洁度。

当 ES 置入血管腔后, 如有些不利因素存

在时,如被置入 ES 的血管内径细小、易出现低血流以及由于 ES 本身或操作因素的影响(如 ES 未充分扩张),则可使血流持续减慢,ES 两端的血流压差很低,从而导致 ES 表面的血栓性物质持续沉积和管腔进行性变窄,直至完全闭塞。Strecker 等报道 ES 腔早期的血栓性阻塞发生率于髂动脉占 5.1%,股动脉可高达 9.9%。Park 和 Roubin 对冠状动脉疾患的 ES 治疗报道中指出:未使用 Gianturco-Roubin ES 前,急性致死性冠状动脉闭塞见于 10%~15% 的病例;使用此种 ES 后,这种并发症降至 1%~2%。

(二) ES 腔表面再次内皮化和内膜增生
置入 ES 腔表面的再次内皮化是 ES 置放成功的基石,它也与 ES 本身因素、操作因素和血流状况等密切相关。当一管径适当的 ES 置入血管腔后,其金属支杆对相应的血管内壁可产生一种“嵌入”(embedded)作用,嵌入后留下的凹陷或槽很快被血栓性沉积物覆盖,并在血管内壁蔓延;支杆间的隆起部分的血管内壁不同程度的保留着内皮细胞,这些残留的内皮细胞继而呈多中心融合生长,促进了血管内壁的内皮再愈合,也即 ES 腔表面的再内皮化(reendothelialization)。为使置入的 ES 能达到这种嵌入,选用的 ES 之扩张后管径务必要比邻近靶区的血管内径大出 10%~15% 管径适当、性能良好的 ES 置入血管腔数周后即可完成 ES 腔表面的再内皮化,从而可防止血栓性物质的持续沉积,有效地保护新生内膜不受血液中生长期因子的刺激,减少平滑肌细胞和其它细胞的增生。反之,对血管内壁未产生相应嵌入的 ES 的金属表面,将全部暴露于血管腔中并被连续的血栓性沉积物所覆盖,内皮再生长过程只能从置入 ES 的两端或血管分支开口处进行,ES 腔表面的再次内皮化过程将明显延缓;同时,由于血液中生长期因子的激活作用,新生内膜层中的纤维肌细胞和其它细胞开始增生,最终导致内膜增厚和晚期的管腔再狭窄或闭塞,这种并发症多见于 ES 置入后 3~9 个月。Gunther 等报道髂动脉狭窄/闭塞置放 Wallstent ES 后的

晚期再狭窄率为 5.8%;Strecker 等报道髂动脉闭塞置放 Strecker ES 的 6 年开通率 61.5%,而股腘动脉闭塞组置放 ES 后多数出现再狭窄,4 年开通率仅 26%。Park 和 Roubin 报道冠状动脉疾患置放 Gianturco Roubin ES 后,晚期再狭窄率为 21%。正是由于 ES 置放于内径较小或/和易产生低血流的动脉(如股腘动脉、冠状动脉),早期和晚期再狭窄的发生率较高,不易保持其长期开通性,因而目前临床应用较少,还有待进一步的 ES 研制和临床研究。

参考文献

1. Dotter CT. Transluminally placed coil springs and arterial tube grafts. Long-term patency in the canine popliteal artery. Invest Radiol, 1969; 4: 329.
2. Zeiliter E, Beyer-Enke SA, Ritter W, et al. Stents: Future developments. In: Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 401.
3. Vorwerk D, Gunther RW, Keulers P, et al. Complications and reobstruction after placement of an arterial stent: Frequency and methods of treatment. Radiology, 1992; 185: 180.
4. Santoian EC, King SB. Intravascular stents, intimal proliferation and restenosis. J Am Coll Cardiol, 1992; 19: 877.
5. Gunther RW, Vorwerk D, Wallstent placement in iliac arteries and reinterventions (abstr). In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium of 2nd APCCVIR. Tokyo, 1995: 76.
6. Strecker EP, Hagen B, Boos I. Long-term follow-up, risk factors and complications in iliac and femoral artery stenting(abstr). In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium of 2nd APCCVIR. Tokyo, 1995: 75.
7. Palmaz JC. Intraluminal stents: General principles. In: Tan L and Siew E, eds. Proceedings of 18th ICR. Singapore, 1994: 455.
8. Katzen BT. Intravascular stents: Overview of devices and clinical applications. In: The Korea Society of CVIR, eds. Symposium of 1st APCCVIR. Seoul, 1993: 134.
9. Becker GJ. Intravascular stents. General principles

and status of lower-extremity arterial applications. *Circulation*, 1991; 83(Suppl I): 1122.

10. Palmaz JC. Intravascular symposium: From basic research to clinical application(abstr) . In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium of 2nd APCCVIR. Tokyo, 1995: 76.

11. Fallone BG, Wallace DS, Gianturco C. Elastic characteristics of the self-expanding metallic stents. *Invest Radiol*, 1988; 23: 370.

12. Irving JD, Dondelinger RF, Reidy JF, et al. Gianturco self-expanding stents: clinical experience in the vena cava and large veins. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1992; 15: 328.

13. Rosch J, Uchida BT, Hall LD, et al. Gianturco-Rosch expandable Z-stents in the treatment of Superior vena cava syndrome. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1992; 15: 319.

14. Palmaz JC, Laborde JC, Rivera FJ, et al. stenting of the iliac arteries with Palmaz stent: Experience from a multicenter trial. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1992; 15: 291.

15. Schatz RA, Baim DS, Leon M, et al Clinical experience with Palmaz-Schatz coronary stent. *Circulation*, 1991; 83: 148.

16. Parks M, Roubin GS. Current clinical and technical status of the Gianturco-Roubin flex stent. In: Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 100.

17. Cragg A, DeJong S, Barnhart W et al. Nitinol intravascular stent: Results of preclinical evaluation. *Radiology*, 1993; 189: 775.

18. Starck E. First clinical experience with the Memotherm Vascular stent. In: Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc. 1995: 59.

19. Domas L, Laurent A, Sapoval M, et al. Accelerated stent ageing: Study by electrocorrosion. In: Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 279.

20. Matsumoto AH, Teitelbaum GP, Barth KH, et al. Tantalum vascular stents: In vivo evaluation with MR imaging. *Radiology*, 1989; 170: 753.

21. Liermann D, Berkefeld J. Magnetic Resonance examination of implanted endovascular prostheses in vessels: Initial results. In: Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 386.

22. Palmaz JC. Intravascular stents: Tissue-stent interactions and design considerations. *AJR*, 1993; 160: 613.

23. Palmaz JC, Sprague EA. Basic interactions at the prosthetic-blood interface. In: Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 289.

24. Pisco MJ, Correia M, Rodeia A, et al. The healing Process of stenting cabstr. In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium of 2nd APCCVIR. Tokyo, 1995: 102.

25. Palmaz JC. Origin and pattern of coverage of endothelial cells in prosthetic vascular materials(abstr) . In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium of 2nd APCCVIR. Tokyo, 1995: 102.

