

管腔内支架:作用机制、性能和研究进展

II. 管腔内支架的研究进展

欧阳墉综述 杨仁杰审校

近几年来,管腔内支架(Endoluminal stent, 简称 ES)的研究方向是:怎样预防早期的血栓形成、控制内膜增生和克服 ES 腔的再狭窄或闭塞,研究内容主要包括下列三方面:ES 生物相容性生物分子学和细胞学方面的实验研究、ES 再狭窄/闭塞的经导管治疗以及 ES 技术方面的改进和更新^[1]。

一、ES 生物相容性的生物分子学和细胞学方面的实验研究^[2-8]

近几年来, Palmaz、Yamada、Consigny、Ratner 和 Pisco 等学者的实验研究结果可概括为下列五方面。

(一) 血浆蛋白与 ES 表面的亲和力 除与前述之电荷有关外,还与其大小、结构、疏水性(hydrophobicity)、溶解度等有关;血浆蛋白在 ES 表面的吸附主要是由于疏水反应(hydrophobic reaction)的作用,此反应的强度取决于 ES 表面的表面张力。生物相容性水平的表面张力范围应在 20~30 达因/cm² 到 1~3 达因/cm²,后者被认为是与细胞体液同一量值之生理值。

(二) 血液中各种细胞不能直接在 ES 表面上附着、移植和生长,必须通过 ES 表面沉积或结合的蛋白中的细胞粘连分子(CAMs)与血液中被激活细胞的细胞膜受体的相互作用来完成。

(三) 粘附在置入 ES 损伤的动脉壁上的血小板以及动脉壁内的各种细胞,如血管平滑肌细胞(VSMC)、内皮细胞和单核细胞等,皆可释放出生长因子,如血小板源性生长因子(PDGF)、碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)等,它们皆可激活 VSMC 等血液中细胞,使其增生。

(四) ES 表面上细胞生长繁殖的特点受 ES 表面的化学特性影响,羧基表面最适于细胞繁殖,甲基和甲基酯表面其次,氢氧化物的表面很少或无细胞生长。

(五) ES 置入后血管壁内出现的血管滋养管增生,是由于 ES 压迫血管内壁所致的缺氧结果。实验中使用的 Palmaz ES 所引起的血管滋养管增生较 Strecker ES 为明显,而且随着 ES 表面的血栓性沉积物增多和内膜的增厚缺氧状况也加剧(或为所需氧量增加),从而使血管滋养管更明显也增生。因此,Pisco 等认为由于 ES 机械作用所引起的血管壁微血管改变,可能对 ES 的持久开通性也有一定意义。

二、ES 置入后再狭窄/闭塞的经导管治疗^[9-12]

ES 置入后,由于血栓形成或内膜增生可出现 ES 的早期或晚期再狭窄/闭塞,有关这种并发症的经导管介入治疗,文献中已有报道。例如, Gunther 等对 221 例髂动脉狭窄闭塞患者置入 Wallstent ES 的长期随访观察中,发现 21 例出现 ES 腔再狭窄/闭塞,经再次采用经导管的球囊扩张、动脉粥样斑块旋切(Atherectomy)、吸引性血栓切除(Aspiration thrombectomy)或再次 ES 置入等介入治疗后,再狭窄病例中除 1 例外均见管腔再通。再闭塞病例中 88% 管腔再通。Strecker 等对 403 例髂动脉和 149 例股腘动脉的狭窄/闭塞患者置放 Strecker ES 的治疗中,对早期和晚期出现的 ES 腔再狭窄或闭塞病例,也成功地使用了经导管的溶栓、球囊扩张、吸引性血栓切除或 EA 取出回收等介入治疗,并于大多数病例获得了满意疗效。关于经导管的放射治疗,值得指出的是 Liermann 等的研究结果:於 20 例股动脉 ES 置放后出现再狭窄或闭塞的患者,

使用 ^{192}Ir (Iridium) HDR 作血管腔内后装放射治疗, 血管壁平面剂量为 12GY, 照射时间 200ms; 经 6 ~ 53 个月随访观察后, 其中 18 例获得满意疗效, 无一例出现并发症。通过与其它治疗方法的比较, 作者认为经导管的放射治疗是目前唯一对内膜增生有效的局部疗法, 并可作为预防性治疗手段。此外, Shefer 等动物实验也证实: 血管腔内 β 粒子的照射, 可有效地抑制平滑肌细胞生长和内膜增生^[9-12]。

三、ES 技术方面的研究进展

(一) 暂时性 ES 置放技术 (Temporary stenting)^[13, 14] 暂时性 ES 置放的目的是为了防止 ES 长期置放于血管腔引起的内膜增生和再狭窄/闭塞。Liermann 通过尸体血管的试验证明: 现今常用的金属或合金材料制成的 ES 中, 只有钨制的 Strecker ES 可作为暂时性留置的 ES, 适于术后取出且不损害血管壁。作者还指出在今后研究中, 如使用热记忆性镍钛合金制成的 ES 作为暂时性释放的 ES, 则可能更有利于取出回收; 更好的办法是使用生物降解性聚合物制成的 ES, 通过其自行吸收即可达到此目的。Selby 等研制的一种新型异物摘取钳和环状剥脱器 (Ring stripper) 可用于取出管腔内置入的不带膜和带膜 ES, 也可用于取出误置、释放位置不精确、扩张不全或闭塞的 ES。

(二) ES 材料和制作的更新改进 可概括为下列四个方面: 生物降解性聚合物 ES 的实验研究; 生物性聚合物与金属/合金相结合的 ES 研制; 新型金属/合金相结合的 ES 研制; 药物释放性 ES 和内皮植入的研究, 现分述如下。

1. 生物降解性聚合物 ES 的实验研究^[15-17]

由于金属或合金材料制成的 ES 存在一定的缺陷, 故有的学者研究应用长久以来用作为血管移植或手术缝线的聚合物材料制成聚合物性 ES, 其中尤其是可被吸收性的生物降解性聚合物 (Biodegradable Polymers) 制成的 ES, 因其在体内短期间可被吸收, 所以在对狭窄血管腔提供暂时性机械支撑作用的同时, 还能通过与抗血栓形成或抗内膜增生等因子的结合, 提供一渐进和持续性的药物局部释放。Duke 大学医学

中心、京都大学和美国多家医院曾采用下列生物降解性聚合物: 聚羟基乙酸 (Polyglycolic acid, PGLA)、聚乳酸 (Polylactic acid, PLA)、聚羟基丁酸戊酯 (Polyhydroxybutyrate Valerate, PHBV) 和聚己酸内酯 (Polycaprolactone, PCL) 等, 分别制成 ES 进行动物实验, 结果理想。但将来如能用于临床, 其显著的缺点即 X 线成像性差, 操作时不便观察。至于生物非降解性聚合物 (Biostable polymers) 制成的 ES, 既往已有用于临床, 如用于胆道的 plastic ES 和用气道的 Dumon ES, 经临床研究证实其疗效不如金属或合金制成的 ES, 且并发症多, 现已少用。

2. 生物性聚合物与金属/合金相结合的 ES 研制^[18-28]: 生物降解性和非降解性聚合物与金属/合金材料相结合制成 ES 的研究工作, Cragg、Strecker 和 Dake 等学者作了较多的报道。这类 ES 既保留了金属性 ES 的物化特性 (如 X 线成像性), 又可利用生物聚合物所具有的性能。大多数是在镍钛合金 ES、钨丝 strecker ES 或不锈钢丝的 Z 型 ES 上覆以编织的聚四氟乙烯 (PTFE 或 Dacron) 或聚酯 (Polyester) 薄膜制成, 如 Cragg EndoPro System1[®]、Tantalum - Dacron Coknit stent 等。临床已用作为主动脉瘤、周围动脉动脉瘤和长段股腘动脉闭塞的血管支架移植物 (Stented graft), 并获得满意的疗效。在非血管性管腔狭窄性病变中, 此类生物聚合物与金属/合金相结合的 ES 已广泛用于食管, 杨仁杰、Rosch、Song 和 Miyayama 等已作了大组病例报道, 他们皆是采用 Gianturco 或 Gianturco - Rosch Z 型自扩式 ES 覆以聚四氟乙烯 (PTFE 或 Dacron)、硅 (Silicone) 或聚氨基甲酸乙酯 (Polyurethane) 薄膜而制成, 用于恶性食管狭窄病例取得了很满意的功效, 并可以克服未覆以薄膜金属 ES 之缺点——肿瘤组织穿过 ES 孔隙向食管腔内生长而致再阻塞, 对于并发食管气管瘘的食管癌病例的疗效更佳, 绝大多数病例瘘道消失, 引起的呼吸道症状明显减轻。近来, 日本学者 Tomita 等还将覆以三种不同生物聚合物薄膜的 Z 型金属 ES 与裸露的 Z 型金属 ES 分别置入白兔食管腔, 进行了比较性

实验研究,其观察结果为:(A)四种 ES 中 Z 型金属 ES 扩张力最大,其次为覆以聚氯乙烯叉(Polychloro-Vinylidene)薄膜的 Z 型金属 ES,覆以尼龙网和硅膜(Nylomesh + Silicone membrane)者居第三位,扩张力最小的是覆以四氟乙烯和六氟丙烯相结合的薄膜(Tetrafluoroethylene-hexafluoropropylene Copolymer)之 Z 型金属 ES;(B)食管粘膜病理反应在裸露 Z 型金属 ES 为明显,大于覆以生物性聚合物薄膜之 Z 型金属 ES,但在覆以不同的生物性聚合物薄膜之三种 Z 型金属 ES 之间未见明显差异。作者最后指出:每种覆盖膜的生物性聚合物材料各有其不同的特性,在临床应用时应根据具体病例选用其最适宜的生物性聚合物覆盖膜 ES;作者曾选择应用于 9 例恶性食管和气管狭窄患者,全部置放成功,8 例临床症状得到改善。

3 新型金属/合金 ES 的研制^[17, 29-33]:由于生物性聚合物与金属/合金材料相结合制成的带膜 ES 或内支架性移植植物(Stented graft)有下列缺点:可阻碍 ES 表面的再次内皮化和血管分支的血供、在置放术中可发生皱缩、扭曲、剥脱或损坏以及置入后较易发生移位或脱落等,因此又有人继续研制特殊的新型金属或合金材料的 ES。近年来多采用镍钛合金材料,通过一特殊的工艺处理程序,使其获得超弹性(Superelastic);同时改变合金中镍钛成分之比例并以氧化钛(Titanium oxide)封盖其表面,从而使其性能更完善、相变温度改变至 25℃ ~ 35℃ 之间,也就是说在室温下即可缩小变形并顺利通过推送导管释放和在正常体温下又可完全扩张。其作用机制类似自扩式 ES,很易操作,所以也有人称之为自扩式镍钛合金 ES。目前,已有用此类镍钛合金丝(直径 0.13mm ~ 0.18mm)编织成网状的 ES 出售,商品名为:Memotherm 镍钛 ES(Angiomed, Karlsruhe, Germany)、Elastalloy(Boston Scientific Corp., Denmark)和 Ultraflex ES(Boston Scientific Corp. Denmark)等。这些 ES 为超弹性,弹性强,扩张力大,兼有良好的柔顺性和刚硬度,表面光洁并带有负电荷,於 X 射线和 MR 下均可行操作

和随访,优于既往常用之金属/合金 ES;其缺点是 X 射线成像性能稍差(类似 Wallstent ES)、完全扩张需延时 4 ~ 5 分钟和短缩较明显(充分扩张时可达 35%),具体操作中应予以注意。这类新型镍钛合金 ES 现已被用于治疗血管性和非血管性管腔的狭窄病变、TIPS 和周围动脉动脉瘤,并取得满意的疗效。Hargen 等用此类合金丝制成的密网状 ES(网眼直径小于 0.7mm²)对犬的主动脉瘤的实验治疗,也取得了满意的结果;他称此种密网状镍钛合金 ES 为内支架移植植物(Stent-graft),以区别于金属/合金 ES 与生物性聚合物相结合的内支架性移植植物。

4. 药物释放性 ES 和内皮植入的研究^[1, 15, 18, 20, 34]:ES 置入后的经静脉或口服途径给予抗凝药物的全身治疗方法,对于防止 ES 腔的再狭窄无多大效果;所以,考虑局部药物治疗方法,并作过不少研究,如在金属/合金 ES 外覆盖一层生物降解性药物膜进行局部释放。体外实验研究已证实:覆以肝素膜的聚乳酸 ES(Heparin-Coated PLA Stent)与未覆以肝素膜的聚乳酸 ES 或金属 ES 相比较,前者可减少血小板粘附和血栓形成。Balley 等在兔的模型实验中也证实覆有肝素膜的 Palmaz-Schatz ES 比未覆以肝素膜 ES 的抗血栓形成能力强。Cragg 等研制的覆有肝素浸渗的 Dacron 膜之镍钛合金内支架性移植植物(Stented graft),已在临床试验中。但是,Strecker 等近来在 20 条犬的动脉置入覆有肝素和抗增生药物(如 Corticosteroid)薄膜的 ES,其对侧动脉置入未覆有药物的 ES,进行对比实验的结果证实:覆以浸渗药物膜的 ES 之药部局部释放和经导管的机械性治疗方法,对引起内膜增生的血液中各种生长因子(如 PDGF)无效,所以不能降低内膜增生和再狭窄的发生率。有效的治疗方法是目前尚处于实验阶段的内皮植入技术:将功能性或基因内皮细胞浸渗到扩张球囊或 ES 表面,或在介入治疗中利用一媒介物直接将此种细胞植入到血管腔表面。“人造内皮”可以像正常内皮细胞一样生长覆盖受损的血管壁,最大限度地减少内膜增生,保证 ES 的长期开通性。

(三) 聚合物的管腔内敷膜或涂膜术 (Polymeric endoluminal Paving)^[35]: 此种治疗技术实际上与 ES 置放术不完全相同, 是 Slepian 为了克服金属性 ES 的缺点而于 1987 年首创的有发展前景的治疗新技术。其基本的作用机制是: 将经导管注入至狭窄管腔处的生物相容的生物降解性聚合物即刻进行局部的热成形处理 (Catheter - based thermoforming), 使其在病变局部原位定型 (Custom - molded in place), 继用扩张球囊造型 (Balloon molded), 从而可即时于管腔病变处获得一薄层与其下管壁组织表面密切顺应、紧密粘连并有支撑作用的腔内聚合物衬垫 (Endoluminal Polymeric liner) 或治疗性腔内衬垫 (Therapeutic endoluminal liner)。这种组织表面再造或组织再表面化 (Tissue resurfacing) 的全部过程, 称之为敷膜或涂膜术 (Paving)。可使用的生物降解性聚合物有固体、凝胶体和液体三种。通过对这三种聚合物的体外试验和动物实验后, 作者认为其临床应用范围将能远远超过 ES 置放术, 其用途包括: (1) 可作为暂时性 ES (尤其是固体的生物降解性聚合物), 除了有完好的顺应性外, 还能防止血管的弹性回缩, 保持其扩张的最大腔径; 另外, 对于血管夹层壁上的瓣片有很好的粘封作用; (2) 通过与抗血栓形成、抗内膜增生等因子的结合, 可作为管壁局部的有效药物释放手段, 预防和治疗内膜增生; (3) 可作为有效的短期性生物屏障, 尤其是凝胶体生物降解性聚合物, 通过其在管壁表面形成一层物理滤过作用的衬垫, 可防止或限止血液中的血小板、白细胞和含各种介质的液体 (如前述的生长因子) 与其下方血管内膜相互作用可改变其管壁组织表面的电荷、空隙率 (Porosity)、润滑性和对血液中各种细胞的亲和力; 从而皆可非常有效地防止或减少管壁表面的血栓形成和内膜增生。预计不久的将来, 此项新技术可用于临床, 开创一条新的介入治疗途径。

参考文献

1. Zeilter 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.
2. Palmaz JC. Intravascular Stents: Tissue - stent interactions and design considerations. AJR, 1993; 160: 613.
3. 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 APC-CVIR, Tokyo, 1995: 102.
4. 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.
5. Yamada KM. Adhesive recognition sequence. J Biol Chem, 1991; 266: 809.
6. Consigny PM, Bilder GE. Angioplasty induces arterial wall expression and release of smooth muscle cell mitogens. In: Liermann D, eds. Stents: State of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 284.
7. Ratner BD. New ideas in biomaterials science - a path to engineered biomaterials. J Biomed Mater Res, 1993; 27: 837.
8. Pisco JM, Correia M, Esperansa Pian JA, et al. Vasa vasorum changes following stent placement in experimental arterial stenoses. JVIR, 1993; 4: 269.
9. 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.
10. 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.
11. Liermann D, Herrmann G, Schopohl B, et al. Endovascular afterloading with 192 Iridium HDR in the treatment of recurrent intimal hyperplasia in stented peripheral arteries. In: Liermann D, eds. Stents: State of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 299.
12. Shefer A, Eigler NL, Whiting JS, et al. Suppression of intimal proliferation after balloon angioplasty with local beta irradiation in rabbits. J Am Coll Cardiol,

1993; 21: 185A.

13. Liermann D. Temporary stenting. In Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 329.

14. Selby JB, Tegtmeier CT, Bittner MG. Experience With new retrieved forceps for foreign body removal in the vascular, urinary and biliary Systems. Radiology, 1990; 176: 535.

15. Labinaz M, Phillips R, Stack RS, et al. The future of Cardilogic Stents. In: Liermann D, eds. Stents: State of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 394.

16. Wagner HJ, Knyrim, Vakil N, et al. Plastic endo - prostheses Versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A Prospective and randomized trial. Endoscopy, 1993; 25: 213.

17. Becker HD, Wagner B, Liermann D, et al. Stenting of the central airways. In: Liermann D, eds. Stents: State of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 249.

18. Cragg A, Dake MD. Percutaneous femoropopliteal graft placement. Radiology, 1993; 187: 643.

19. Rousseau H, Joffre F, Dube M, et al. Percutaneous treatment of peripheral aneurysms by Cragg Endopro System 1^R (abstr). In: The Japan Society of CVIR, eds, Symposium of 2nd APCCVIR. Tokyo, 1995: 77.

20. Strecker Ep, Gabelmann A, Boos I, et al. New stent developments: Drug releasing stent, aneurysmal stent (abstr). In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium of the 2nd APCCVIR, Tokyo, 1995: 103.

21. Piquet P, Rolland PH, Bartoli JM, et al. Tantalum Dacron corkscrew stent for endovascular treatment of aortic aneurysms: A preliminary experimental study. In: Liermann D, eds. Stents: state of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 14.

22. Dake MD, Semba CP. Endovascular stent - grafting for treatment of thoracic aortic aneurysms. In: Liermann D, eds. Stents: State of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 7.

23. Dake MD. Transluminal stent/grafts for the management of nonaortic vascular disease (abstr). In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium, of 2nd APC-CVIR. Tokyo. 1995: 98.

24. Yang RJ, Wang XD, Song SW, et al. Degestive duct stenting: Report of primary cases. In: Liermann D,

eds. Stents: State of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 239.

25. Rosch J. Oesophageal and tracheal stents. In: Tan L and Siew E, eds. Proceedings of 18th ICR. Singapore, 1994: 405.

26. Song HY. Esophageal intubation for palliation in esophageal stricture. In: Malaysian Radiological Society, eds. Proceedings of 7th AOCR. Kuala Lumpur, 1995: 152.

27. Miyayama S, Matsui O, Kadoya M, et al. Palliative treatment of malignant esophageal stricture with Polyurethane - Covered selfexpandable metallic stent(abstr). In: The Korea Society of CVIR, eds. Symposium of 1st APCCVIR. Seoul, 1993: 187.

28. Tomita M, Hirota S, Koshino T, et al. Evaluation of Covering materials for Z - Stents in nonvascular lesions - Experimental and clinical study (abstr), In: The Japan Society of CVIR, eds. Symposium of 2nd APC-CVIR. Tokyo. 1995: 157.

29. Cragg A, DeJong S, Barnhart W, et al. Nitinol intra - vascular stent: Results of preclinical evaluation. Radiology, 1993; 189: 775.

30. 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.

31. Cwikiel W, Stridbeck H, Tranberg KG, et al. Malignant esophageal strictures: Treatment with self - expanding nitinol stent. Radiology. 1993; 187: 661.

32. Bezzi M, Orsi F, Salvatori FM, et al. Self - expandable nitinol stent for the management of biliary obstruction: Long - term clinical results. JVIR, 1994; 5: 287.

33. Hagen B, Harnoss BM, Trabhardt S, et al. Self - expandable macroporous nitinol stents for transfemoral exclusion of aortic aneurysms in dogs: Preliminary results. Cardiovasc Intervent Radiol. 1993; 16: 339.

34. Roeran T. New therapeutic options for intimal hyperplasia. In: Liermann D, eds. Stents: State of the art and future developments: Morin Heights: Polyscience Publication Inc. 1995: 297.

35. Slepian MJ. Polymeric endoluminal paving: Evolving therapeutic methods for extending the spectrum of local endovascular interventions. In: Liermann D, eds. Stents: State of the art and future developments. Morin Heights: Polyscience Publication Inc, 1995: 339.