

·综述 General review·

生物可降解镁合金支架研究现状

陈 华, 赵仙先

【摘要】 目前介入治疗中主要以金属永久性支架为主,这类支架存在血栓形成和再狭窄的问题。生物可降解镁合金支架开始成为关注的焦点和热点,它理论上克服了永久性支架的缺点,是未来支架发展方向之一。相信在不久的将来,生物可降解镁合金支架在许多疾病中都将得到广泛应用。

【关键词】 生物可降解支架; 镁合金; 再狭窄

中图分类号: R45 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2011)-01-0062-03

Biodegradable magnesium-alloy stent: current situation in research CHEN Hua, ZHAO Xian-xian.

Department of Geriatrics, Fuzhou General Hospital, Nanjing Military Region, Fuzhou 350001, China

Corresponding author: ZHAO Xian-xian, E-mail: xianxianz2010@163.com

【Abstract】 In recent years, permanent metal stents are employed in the majority of interventional therapies; nevertheless, such kind of stents carries the problems of thrombosis and restenosis. Therefore, the biodegradable magnesium alloy stent has become the focus of attention. Theoretically, it has overcome the problems caused by permanent metal stents, so it is the development direction to use the biodegradable magnesium alloy in future. The authors believe that biodegradable magnesium alloy stents will be widely used in interventional procedures for many diseases. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 62-64)

【Key words】 biodegradable stent; magnesium alloy; restenosis

1977 年经皮穿刺冠状动脉腔内成形术(PTCA)的发明,使介入治疗开始应用于临床。1987 年冠状动脉支架问世,介入治疗逐渐成为治疗冠心病,尤其是急性心肌梗死后心肌血运重建的主要手段。随着介入器械改进和治疗技术的不断提高,原来被列为禁忌证的复杂、高危病变,如多支血管病变、左主干狭窄,也可以被有经验的医师进行介入治疗。但是,支架植入后再狭窄依然是阻碍其疗效的重大问题。目前支架植入术后的患者发生支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)可高达 15% ~ 50%^[1]。血管弹性回缩、内膜损伤、支架血栓形成、血管内膜及平滑肌增生是造成再狭窄的主要原因。尽管西罗莫司、紫杉醇等药物洗脱支架的应用降低了支架再狭窄率,但是血栓形成、长时间抗凝带来的出血并发症、永久存留的金属支架及其聚合物等容易引起炎症反应,限制了金属支架远期疗效。1988 年 Stack 等^[2]率先研制出生物可降解支架(biodegradable stent, BDS),动物实验证实可以明显地减少支架后的再狭

窄。目前研究中的 BDS 主要有:①可降解镁合金支架;②可降解聚合物材料支架,包括聚乙二醇酸/聚乳酸(PGA/PLA)、聚左旋乳酸(PLLA)、聚辛酸内酯(PCL)、聚羟基戊酯(PHBV)等;③生物可降解铁支架。本文主要综述生物可降解镁合金支架的研究现状及应用前景。

1 可降解镁合金支架的优点

目前研究中的可降解镁合金支架有:AE21(2% 铝,1% 稀土元素),AM60 (6% 铝,0.3% 锰),WE43 (4% 钇,0.6% 锆,3.4% 稀有金属),铈钇镁合金支架(5.2% ~ 9.9% 铈,3.7% ~ 5.5% 钇),镁锌锂合金支架等。它与其他可降解材料相比具有独特的优点:①良好的机械性能,植入后不易导致早期回缩。②支架降解后可恢复血管正常收缩性,重建普通支架植入后消失的血管动力。③良好的组织相容性,植入后血管内皮化速度快、致血栓性低。④可在同一病变处进行多次介入干预,对患先天性疾病的儿童更适合。⑤降解产物镁还是人体丰富的阳离子,具有抗心律失常作用。

作者单位:350001 福州 南京军区福州总医院干部病房一科
(陈 华);第二军医大学附属长海医院心血管内科(赵仙先)

通信作者:赵仙先 E-mail: xianxianz2010@163.com

2 可降解镁合金支架基础研究

Heublein 等^[3]首先选用镁合金 AE21 作为可降解金属支架材料进行研究。AE21 是一种特殊的镁合金,其主要成分为镁,另外还含有 2% 铝、1% 稀有金属。动物实验结果表明,该镁合金所制成支架具有可预测的降解动力学,良好的组织相容性和非常低的致血栓性。Waksman 等^[4]把镁合金支架和不锈钢支架同时植入到猪冠状动脉中,观察镁合金支架对猪动脉内膜形成的长期影响。结果表明镁合金支架的植入安全,但对猪动脉内膜的形成有影响。Biotronik 等改进了镁支架,其支架由镁合金制成(WE43),其中包括钇(4%),锆(0.6%),稀有金属(3.4%)。支架由激光镂空而成,设计依据镁合金的物理性能,从而使各个方向的径向扩张力与普通永久性支架相类似。该支架的结构创新点之一是圆周的套圈基本结构通过沿纵轴连接直杆相连,使得 3 mm 支架的弹性回缩率只有 5%,具有良好的支撑作用,另外该支架与普通支架相比能降低平滑肌细胞增殖。Di Mario 等^[5]把由 WE43 制成的镁合金支架植入到 33 头小型猪冠状动脉中,4 周后造影显示镁支架组平均管腔直径大于对照组(1.49 mm 对 1.34 mm);随后的 2 个月,对照组平均管腔直径基本没有变化,而镁支架组在 12 周时增大为 1.68 mm。研究表明镁支架的植入抑制了平滑肌细胞增殖的同时加快了内皮化速度。李海伟和徐克^[6]把 AZ31 镁合金支架植入到 12 只新西兰大白兔腹主动脉中,1 个月后 X 照相及病理显示支架形态完整,2 个月时支架部分支杆降解断裂,失去支撑作用,3 个月时大部分支架降解。实验结果表明可降解镁合金支架体内降解速率过快,2 个月内失去支撑作用,延长支撑时间应是未来的研究方向。

3 可降解镁合金支架临床应用研究

Bosiers 等^[7]对 20 例下肢血管闭塞,需要截肢的跛行患者予以植入镁合金支架治疗。随访 12 个月后,植入的镁合金支架全部降解,没有发现有血液和血管方面的毒性反应,植入支架处的血管通畅率达到 72.4%,大多数患者保全了患肢,避免了截肢。Zartner 等^[8]首次成功地在 1 例早产儿左肺动脉处植入可降解镁合金支架,术后左肺重新恢复了灌注,4 个月后复查支架完全降解,未出现不良反应。提示婴幼儿可降解金属支架的植入以及降解过程是可以承受的。Schranz 等^[9]报道用可降解镁合金支架,治疗外科手术后遗留的降主动脉狭窄而导致心功

能不全的新生儿。McMahan 等^[10]对 1 例肺动脉闭锁伴发育不全合并主-肺动脉大量侧支形成的患儿行可降解镁支架治疗,该患儿接受支架治疗后显示血管通畅良好, SaO_2 也由术前的 68% 增加到 72%。Peeters 等^[11]用镁支架治疗 20 例 4 ~ 5 期肢体缺血的患者,3 个月血管通畅率保持在 89.5%,肢体挽救率达 100%,并且无严重并发症。

Erbel 等^[12]进行了一项多中心随机前瞻性研究,该研究入组 63 例新发单支冠脉病变患者(44 男,19 女,平均年龄 61 岁),于冠状动脉内共植入 71 枚可降解镁支架(BIOTRONIK 直径 3.0 ~ 3.5 mm,长度 10 ~ 15 mm)。术后血管狭窄率从 61.5% 降为 12.6%,4 个月后造影显示狭窄部位管腔直径增加 17%,缺血驱动的靶血管重建率 23.8%,1 年后靶血管重建率为 45%。血管内超声显示仅少许支架残留物,内膜覆盖良好。期间无心肌梗死、亚急性或迟发血栓形成及死亡病例。内膜增生和负性重构是造成再狭窄的原因。

4 可降解镁合金支架局限性

与目前普遍应用的金属支架和药物洗脱支架相比较,可降解镁合金支架有其独特的优点,但亦有许多问题亟待进一步研究和解决。如镁合金支架虽然具有良好的 MRI 相容性,但在“X 射线”下显示不佳,植入时需配合采用血管内超声引导^[13]。另一个突出问题就是降解速率过快,在 3 个月时间内已基本降解完毕(AE21 约 89 d 完全降解;WE43 约 28 d 支架支杆已经失去连续性;AZ31 支架约 2 个月部分支杆降解断裂,失去支撑作用),过早的失去支撑作用,容易造成负性重构导致再狭窄^[14]。尽管存在不足,但它带来的革命性理念,值得为之不断寻求更佳的改进方案,相信进一步深入的研究将会带来令人振奋结果。

尽管可降解镁支架在物理性能和早期生物相容性上已经接近甚至有超过永久性金属支架的可能,并且由于支架降解,无远期血管再狭窄的担忧,但是负性重构及早期平滑肌细胞及周围结缔组织增生仍令人沮丧,这就使得延长镁合金支架降解时间及可降解药物涂层技术与可降解支架的结合成为一种研究方向。随着研究的深入,携带 2 种或 2 种以上药物的新一代抗炎症、抗增殖复合药物涂层可降解支架可能出现,将有望进一步降低再狭窄及血栓形成率,稳定和清除局部斑块。

[参考文献]

- [1] Garza L, Aude YW, Saucedo JF. Can we prevent in-stent restenosis? [J]. Curr Opin Cardiol, 2002, 17: 518 - 525.
- [2] Stack RS, Califf RM, Phillips HR, et al. Interventional cardiac catheterization at Duke Medical Center [J]. Am J Cardiol, 1988, 62(10 Pt2): 3F - 24F.
- [3] Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology [J]? Heart, 2003, 89: 651 - 656.
- [4] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries [J]. Catheter Cardiovasc Intervent, 2006, 68: 607 - 619.
- [5] Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, et al. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent [J]. J Interv Cardiol, 2004, 17: 391 - 395.
- [6] 李海伟, 徐克. 可降解 AZ31 镁合金支架在兔腹主动脉的降解性能研究 [J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 315 - 317.
- [7] Bosiers M, Deloose K, Verbist J, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of "below-the-knee" critical limb ischemia: early outcomes following the use of sirolimus eluting stents [J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2006, 47: 171 - 176.
- [8] Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, et al. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2005, 66: 590 - 594.
- [9] Schranz D, Zartner P, Michel-Behnke I, et al. Bioabsorbable metal stents for percutaneous treatment of critical recoarctation of the aorta in a newborn [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 67: 671 - 673.
- [10] McMahan CJ, Oslizlok P, Walsh KP. Early restenosis following biodegradable stent implantation in an aortopulmonary collateral of a patient with pulmonary atresia and hypoplastic pulmonary arteries [J]. Catheter Cardiovasc Intervent, 2007, 69: 735 - 738.
- [11] Peeters P, Bosiers M, Verbist J, et al. Preliminary results after application of absorbable metal stents in patients with critical limb ischemia [J]. J Endovasc Ther, 2005, 12: 1 - 5.
- [12] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective non-randomised multicentre trial [J]. Lancet, 2007, 369: 1869 - 1875.
- [13] Eggebrecht H, Rodermann J, Hunold P, et al. Images in cardiovascular medicine. Novel magnetic resonance-compatible coronary stent: the absorbable magnesium-alloy stent [J]. Circulation, 2005, 112: e303 - e304.
- [14] Heublein B, Rohde R, Kaese V. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? [J]. Heart, 2003, 89: 651 - 656.

(收稿日期: 2010-07-20)

·病例报告 Case report·

主动脉瘤腔内修复术一期治愈 Stanford A 型主动脉夹层并腹主动脉瘤一例

王豪夫, 王曰伟, 李君, 赵宗刚, 戚森

【关键词】腹主动脉瘤腔内修复术; 胸主动脉腔内修复术; 主动脉夹层; 腹主动脉瘤

中图分类号: R543.16 文献标志码: D 文章编号: 1008-794X(2011)-01-0064-03

Endovascular aortic aneurysm repair of Stanford type A aortic dissection accompanied with abdominal aortic aneurysm: report of one case WANG Hao-fu, WANG Yue-wei, LI Jun, ZHAO Zong-gang, QI Sen. Department of Vascular Surgery, the Affiliated Hospital of Medical College, Qingdao University, Qingdao 266003, China (J Intervent Radiol, 2011, 20: 64-66)

Corresponding author: WANG Hao-fu, E-mail: wanghf2003@126.com

【Key words】endovascular abdominal aortic aneurysm repair; endovascular thoracic aortic repair; aortic dissection; abdominal aortic aneurysm

Stanford A 型主动脉夹层是一种灾难性疾病, 病死率极高^[1]。治疗主要以手术为主, 即升主动脉或主动脉弓置换术, 但手术创伤大, 手术病死率达 14% ~ 21.6%^[2]。自 1991 年