

## ·综述 General review·

## 预防血管内支架植入术后再狭窄的研究进展

王 燕, 段 峰, 李志伟, 王茂强

【摘要】 介入微创技术,包括经皮腔内血管球囊成型(PTA)和血管内支架置入术,已成为治疗血管狭窄、闭塞的主要方法。与传统外科手术治疗相比,介入治疗具有创伤性小、技术成功率高、住院时间短、疗效好等优点,但仍然有 20%~50%患者术后最终发生再狭窄,影响中、远期疗效。近年来,寻求预防再狭窄和治疗金属支架置入术后管腔再狭窄已成为当今临床和基础医学领域的热点,现就如何预防血管内支架植入术后再狭窄的研究进展予以综述。

【关键词】 血管狭窄;血管内支架;介入放射学

中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2011)-08-0665-04

Research progress in the prevention of vascular restenosis developed after stent placement WANG Yan, DUAN Feng, LI Zhi-wei, WANG Mao-qiang. Department of Interventional Radiology, General Hospital of Chinese PLA, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Yan

【Abstract】 Interventional minimally-invasive techniques, including percutaneous transluminal angioplasty and endovascular stent placement, have become one of the most effective methods to treat the vascular stenosis and occlusion. Compared to traditional surgical treatment, interventional treatment has many advantages. It is mini-invasive and highly effective with high technical success rate, and the patient's hospitalization time is shorter. However, the occurrence of restenosis after stent placement is up to 20%-50% high, which has significantly affected the mid-term and long-term effectiveness. Nowadays, the research into the prevention of vascular restenosis after stent placement has become the hot spot in both clinical and fundamental medical field. This paper aims to make a detailed review of the research progress in the prevention of vascular restenosis developed after stent placement. (J Intervent Radiol, 2011, 20: 665-668)

【Key words】 vascular stenosis; endovascular stent; interventional radiology

血管狭窄、阻塞是危害人类健康的常见疾病之一,虽然伴随介入微创技术包括经皮经腔血管成形术(percutaneous transluminal angioplasty, PTA)和血管内支架置入术的临床应用,血管狭窄、阻塞患者的症状缓解率已显著提高,但仍有 20%~50%的患者术后发生再狭窄,寻求预防和治疗金属支架置入术后管腔再狭窄已成为当今临床和基础医学领域的热点<sup>[1]</sup>。

目前对再狭窄的研究几乎涉及到医学的所有领域。提出了诸多措施包括药物涂层或洗脱支架、生物材料可降解支架、内照射治疗、温度效应(热效应和冷效应)治疗及转基因支架治疗等,这些措施的基础研究已显示出良好的效果并部分在临床中

得以应用,但仍存在诸多问题,大规模临床应用仍需进一步研究及完善。

### 1 长期抗凝治疗和药物涂层或药物洗脱支架

近年来,长期抗凝治疗和药物涂层支架或药物洗脱支架的应用已初步取得了可喜的疗效<sup>[2-3]</sup>。据报道,使用药物洗脱支架随访术后 4、6 和 12 个月的再狭窄的发生率为 0<sup>[4]</sup>。尤其在治疗直径在 3~3.5 mm 小血管病变效果明显,但相对大血管病变则治疗价值有限。目前临床试验所选的病例均是相对简单的病变,对复杂病变,如冠脉左主干病变、开口部病变、分叉病变、再狭窄病变等方面的疗效及安全性尚需进一步确定。再则,某些药物可能会影响内皮细胞再生,使血管再内皮化延迟,从而可能会发生亚急性血栓、动脉瘤和晚期支架贴壁不全等不良后果。再加之目前药物涂层支架非常昂贵,因此,

基金项目:东莞市科技局重大课题(课题编号:2008105150059)

作者单位:100853 北京 解放军总医院介入放射科(王 燕、段 峰、王茂强);东莞康华医院肝胆外科(李志伟)

通信作者:王 燕

多用于再狭窄的高危人群,尤其是小血管。而对于弥漫性病变及糖尿病患者,适用的范围较为局限<sup>[5]</sup>。

药物涂层支架与药物洗脱支架相似点在于其支架设计上均是在药膜层涂有一层物质来控制药物缓慢释放的防护膜层。两者区别在于:药物涂层是指支架表面使用抗细胞增殖药物,可抑制平滑肌细胞增殖和迁移,一旦涂层药物洗脱完毕后,内皮下平滑肌细胞繁殖及药物影响支架内皮细胞再生,进而导致黏膜下层与肌层长期暴露在血液中,则会出现内皮化延迟、亚急性血栓形成等后果<sup>[5]</sup>。药物洗脱支架也称为药物释放支架,其典型特征是药物释放的可控性。目前药物洗脱支架中在临床上应用较为广泛,在降低再狭窄率方面取得了良好的效果<sup>[6-9]</sup>。雷帕霉素洗脱支架和紫杉醇洗脱支架是目前临床上应用最为广泛的洗脱支架。雷帕霉素(rapamycin, RPM),又名西罗莫司,是一种具有心血管保护作用的大环内酯类抗生素,其作用是通过抑制新内膜生成进而降低支架术后血管再狭窄的风险,它是从吸水性链霉菌发酵液中提取出来的药物,属于细胞稳定剂,对细胞的作用是阻止细胞进入分裂期;而紫杉醇属于细胞毒性药物,则是通过阻断有丝分裂以抑制细胞增殖的<sup>[7]</sup>。雷帕霉素及紫杉醇均是通过各自单独的途径有效阻止血管再狭窄,在阻止肿瘤组织生长方面有协同效应。雷帕霉素及紫杉醇两者结合用于设计洗脱支架在活体外及活体内药物释放研究中得出以下结论:体外在预定时间点以杜伯科(氏)磷酸缓冲盐溶液为药物释放介质监测药物浓度;而在动物实验中建立鼠主动脉支架植入模型,结果发现无论体内体外雷帕霉素及紫杉醇药动学均为双时相模式,与单一药物药动学相似。基于以上研究发现,两者结合能否在血管再狭窄疗效上取得突破性进展有待进一步研究。药物洗脱支架能明显降低血管再狭窄率及反复血管成形术的必要,尤其是在小血管病变( $< 3\text{ mm}$ )方面明显优于金属裸支架及气囊血管成形术<sup>[12]</sup>。洗脱支架尤其是雷帕霉素洗脱支架在降低再狭窄方面效果显著<sup>[10-11]</sup>。一些学者曾进行随机临床试验表明:在小血管及较长损伤病变中,雷帕霉素洗脱支架(RPMS)与金属裸支架(BMS)相比,均能明显降低血管再狭窄率及血管再成形术的靶血管损伤<sup>[13]</sup>。此外,外国学者在多中心随机研究中发现:雷帕霉素洗脱支架能够阻止血管内膜增生和血管直径的管腔再狭窄,同时发现在金属裸支架组中血管直径与血管再狭窄率呈负相关,但是在雷帕霉素洗脱支架组中没有看到这种现

象<sup>[4]</sup>。目前有学者报道在长达近 5 年的随访中发现,应用药物洗脱支架治疗金属裸支架植入术后再狭窄是安全有效的方法<sup>[1]</sup>。在 2006 年美国心脏病学会年会(ACC)上 BASKET\_LATE 研究结果的公布,提示药物洗脱支架可能存在支架内晚期血栓形成,晚期血栓形成发生机制尚未完全明了,有病理发现药物洗脱支架置入后有内皮化延迟,并认为可能是晚期血栓形成的原因<sup>[13-14]</sup>。如何避免支架内晚期血栓形成尚在进一步研究之中。如克服了支架内晚期血栓形成这一问题后,将会使药物洗脱支架在临床工作上得到广泛的使用。

## 2 腔内放射治疗

平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)迁移、增殖所致内膜增生是导致血管再狭窄的主要环节。现已发现,腔内放射治疗(内照射、携带放射粒子支架)在动物实验和小样本临床试验中具有抑制平滑肌细胞增殖、移行、减少或阻止基质分泌作用,进而预防血管再狭窄的发生。这是放射治疗防治血管再狭窄的机制<sup>[15-17]</sup>:当应用放射治疗时,细胞受到核素辐射,可导致脱氧核糖核酸(DNA)的单链或双链断裂,从而抑制细胞分裂或直接杀死细胞,并且这种作用随细胞分裂增殖的活跃而增强<sup>[18-19]</sup>。放射治疗可通过抑制或杀死引起增殖的始祖细胞,抑制 SMC 迁移、增殖,从而抑制新生内膜的形成,改善血管重构防治血管再狭窄。一些学者曾对血管内近距离疗法电子俘获放射性核素  $\beta$  射线和高能量  $\gamma$  射线应用可行性分析,主要关注的问题是如何选取合理的时间间隔释放能量至靶血管壁、吸收特质、放射线比度及辐射安全性因素等<sup>[20]</sup>。一定剂量的  $\beta$  射线血管内近距离照射可以抑制平滑肌细胞的增生,因而可以防止血管再狭窄的发生,但是剂量太大容易引起损伤,剂量太小没有治疗作用, $\beta$  射线强度适中可以有适当的抑制作用而不损伤血管内膜,所以选择合适的  $\beta$  射线强度是非常关键的<sup>[16]</sup>。据报道,欧美国家进行了多次冠状动脉的治疗试验,对再狭窄的发生起到了良好的预防效果<sup>[9]</sup>,日本也开始了临床试验。但是治疗后 6 个月左右形成血栓,引起冠状动脉急性栓塞的迟发性血栓形成;照射部位的边缘有严重的狭窄,西方学者曾就上述现象定义为“边缘效应(edge effect)”即:携带  $\beta$  粒子球囊自扩式支架能够抑制血管平滑肌的过度增生,同时减少管腔狭窄超过植入支架的边缘,这就是所谓的边缘效应<sup>[14]</sup>,如何克服这一问题需进一步研究。一些欧洲学者进

行药物洗脱支架与血管内近距离放射疗法随机试验中借助量化冠状动脉造影及血管超声随访 6 个月及 3 年后发现:药物洗脱支架在疗效上要优于血管内近距离放射疗法<sup>[14]</sup>。以上诸多存在的尚待解决的问题限制了腔内放射治疗在临床上的应用。

### 3 生物可降解血管内支架(BDS)

生物可降解物质在体内可通过水解反应降解,分子质量不断下降,但吸收不明显,其降解方式包括大块降解及表面降解。由于生物可降解物质仅引起轻微的异物及炎症反应,无热源、溶血及全身和细胞毒性,有良好的生物相容性及可吸收性。基于以上特点,生物可降解物质通过不同技术工艺被广泛应用于制作多种类型的聚合物支架。BDS(又称为生物可吸收支架)的设计基于克服金属裸支架、药物涂层支架的缺陷,比如内皮修复延迟、支架内血栓形成、CT 和 MRI 等影像检查伪影、再次血运重建困难等<sup>[16]</sup>。BDS 由于具有恒久性的特点,在一定程度上缓解了血管再狭窄,同时与金属药物涂层支架相比,BDS 可于靶血管处释放更多的药物,继而可更能发挥药物支架的疗效<sup>[21]</sup>。血管急性闭塞一般发生在术中和术后 24 h 内,再狭窄发生高峰大多出现在术后 3 个月,6 个月以后已很少见,因此生物可降解支架的暂时性存留特点(聚合物支架特性即强度降低缓慢,可在长时间内保持较高的强度)对于急性闭塞和再狭窄的防治较为有利<sup>[15]</sup>。BDS 的最大特点是在一定时间内完成对血管的机械性支撑作用后,自行降解为 CO<sub>2</sub> 和 H<sub>2</sub>O,并随机体的正常代谢排出体外。随后有关 BDS 技术便迅速发展起来。BDS 包括可降解聚合材料支架(聚羟基乙酸/聚乳酸共聚物 PGLA 和聚乳酸 PLA;聚乳酸 PLA 是较为常用的聚合材料)、铁支架、镁合金支架。其中生物可降解膜被覆金属支架既具有金属支架的高强度特性,又具有可降解物质上述优势,因而具有广阔的应用前景。大量的基础和临床研究显示出 BDS 在冠状动脉介入治疗方面的应用价值,但同时也存在一些缺陷,即 BDS 面临的挑战:其缺乏理想标准可降解材料(与金属永久支架相比,聚合物支架最大的不足就是其机械特性)<sup>[22]</sup>。聚合物支架不能保证有同样支撑力,并且较容易发生早期弹性回缩,而且支架材料相对比较松散,其在小血管的应用受限;其次聚合物支架有较多的局部炎症反应,它们的降解速率相对较慢易导致再狭窄。且多数聚合物支架是 X 线可透性的,没有标志物存在,很难对支架进行准

确定位。金属支架具有良好的轴向支撑力,但支架的降解速率、组织相容性、预防血栓形成等问题还需要长期的临床观察,目前还没有人体研究证实。镁合金支架的安全性已经得到验证,但伴有一定程度的内膜增生和弹性回缩,支架径向支撑力较不锈钢质支架差,需要进一步改进工艺,尤其在引发炎症及机械稳定性方面<sup>[21-22]</sup>。所以 BDS 需要进一步探索革新。

### 4 温度效应(包括热效应和冷效应)治疗预防再狭窄

日本学者曾首先报道用热效应抑制平滑肌细胞增殖及内膜增生,以 42℃、持续 2 h 次高温作用,可显著抑制血管平滑肌细胞增殖、减少新生内膜厚度,同时对血管内皮细胞无明显抑制作用,此为预防和治疗再狭窄开辟了新途径,但此项研究仅限于体外组织、细胞培养。此外有实验研究证实:加热会导致平滑肌细胞的生长改变,平滑肌细胞对热的反应有 3 种形式:在 < 45℃ 时,细胞生长未受到明显影响;在 44 ~ 50℃ 时,细胞以圆形或椭圆型回缩,细胞质呈串珠样改变为主,脱落的细胞未失去活力;> 50℃ 细胞呈边缘翘起并以片状脱落,脱落的细胞均失去活力<sup>[23-24]</sup>。可以设想在 44 ~ 50℃ 的温度范围,细胞是以凋亡形式出现的,该温度范围允许我们以电磁场来体外加热已植入的支架<sup>[24]</sup>,促进支架周围的平滑肌细胞凋亡,防治支架置入后再狭窄。射频球囊虽然能消溶局部增生组织,但冠脉血管再次损伤后是否就不再发生再狭窄值得怀疑,热球囊虽然从理论上具有一定的可行性,但其远期疗效有待进一步观察。

### 5 转基因支架

所谓转基因支架就是使血管局部定位基因转染来防治血管再狭窄的方法,将特异性基因精确定位转染至局部血管壁,实现外源性基因表达,从而最大限度地使血管局部发挥生物学效应。血管内支架是对血管内再狭窄进行基因治疗较为理想的运载体系。支架载基因的方法包括:先包被支架再吸附基因、包被物基因共混包埋后包被支架、通过化学表面修饰和免疫连接的方法连接支架和基因、支架携带导入治疗基因的细胞回体基因治疗<sup>[25]</sup>。转基因支架已经在动物以及临床试验中取得了显著效果<sup>[26]</sup>。就如何选择更加有效的治疗基因、合适的载体及适宜的运载体系将是今后研究的重点,虽然目前治疗基因疗效趋于显著,治疗载体也越来越趋于



理想,但在运载体方面,尤其是经皮血管内基因治疗装置进展缓慢。同技术日趋成熟药物洗脱支架一样,包被物质的安全性和基因释放的可控性仍是将来努力的方向及需要解决的关键问题。

总之,血管再狭窄是多因素共同作用的结果,单一的治疗方法往往难以达到满意的治疗效果,多种治疗方法联合应用将是今后治疗血管再狭窄的研究方向。近期再狭窄的治疗已经取得了令人鼓舞的成绩,但有许多问题尚未得到解决,仍需要更深入的研究。

#### [参考文献]

- [1] Appleby CE, Khattar RS, Morgan K, et al. Drug eluting stents for the treatment of bare metal in-stent restenosis: long-term outcomes in real world practice[J]. Eurointervention, 2011, 6: 748 - 753.
- [2] 赵安莎,张海燕,黄楠,等.载药复合支架的抗血管组织增生的研究[J].生物医学工程学杂志,2008,25: 856 - 859, 878.
- [3] Serikawa T, Kawasaki T, Koga H, et al. Late catch-up phenomenon associated with stent fracture after sirolimus-eluting stent implantation: incidence and outcome[J]. J Interv Cardiol, 2011, 24: 165 - 171.
- [4] Regar E, Serruys PW, Bode C, et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting bx velocity balloon-expandable stent(ravel)[J]. Circulation, 2002, 106: 1949 - 1956.
- [5] 赵惠.心血管药物洗脱支架置入安全性与血管再狭窄的关系[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13: 6919 - 6922.
- [6] Cohen DJ, Bakhai A, Shi C, et al. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the sirolimus-eluting balloon expandable stent in the treatment of patients With De Novo native coronary artery lesions(sirius)trial[J]. Circulation, 2004, 110: 508 - 514.
- [7] Ma X, Oyamada S, Gao F, et al. Paclitaxel/sirolimus combination coated drug-eluting stent: in vitro and in vivo drug release studies[J]. J Pharm Biomed Anal, 2011, 54: 807 - 811.
- [8] Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a sirius (sirolimus-coated Bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy[J]. Circulation, 2004, 109: 2273 - 2278.
- [9] Moss SC, Jr DJ, Marx SO, et al. Rapamycin regulates endothelial cell migration through regulation of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27kip1 [J]. J Biol Chem, 2010, 285: 11991 - 11997.
- [10] 赵安莎,张海燕,黄楠,等.载药复合支架的抗血管组织增生的研究[J].生物医学工程学杂志,2008,25: 856 - 859, 878.
- [11] Yan Y, Silvennoinen SK, Leinonen M, et al. Rapamycin can inhibit the development of chlamydia pneumoniae, which might partly contribute to the prevention of in-stent restenosis [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2010, 24: 189 - 195.
- [12] Rathore S. Small coronary vessel angioplasty: outcomes and technical considerations[J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 6: 915 - 922.
- [13] Ikenaga H, Dai K, Ishihara M. Very late stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation observed using optical coherence tomography and coronary angiography [J]. J Invasive Cardiol, 2010, 22: 557 - 558.
- [14] Wiemer M, König A, Rieber J, et al. Sirolimus-eluting stent implantation versus beta-irradiation for the treatment of in-stent restenotic lesions: clinical and ultrasound results from a randomised trial[J]. Euro Intervention, 2011, 6: 687 - 694.
- [15] 徐铁民,徐梅.经皮腔内冠状动脉成形并支架置入后血管再狭窄的预防及治疗[J].中国组织工程研究与临床康复,2009,13: 4317 - 4320.
- [16] 韩劲草,刘喜林,顾海波,等.同强度不同波长 $\beta$ 射线培养液对兔血管平滑肌细胞生长的影响[J].中国医药导刊,2004,6: 39 - 40, 44.
- [17] Pols TW, Bonta PI, Van CT, et al. Nuclear receptor Nurr1 is expressed in and is associated with human restenosis and inhibits vascular lesion formation in mice involving inhibition of smooth muscle cell proliferation and inflammation [J]. Circulation, 2010, 121: 2023 - 2032.
- [18] Thierry B, Winnik FM, Merhi Y, et al. Radionuclides-hyaluronan-conjugate thromboresistant coatings to prevent in-stent restenosis[J]. Biomaterials, 2004, 25: 3895 - 3905.
- [19] Gierga DP, Shefer RE. Characterization of a soft X-ray source for intravascular radiation therapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49: 847 - 856.
- [20] von Neumann-Cosel P. Electron capture radioactive sources for intravascular brachytherapy: a feasibility study [J]. Phys Med Biol, 2003, 48: 1855 - 1862.
- [21] Waksman R, Pakala R. Biodegradable and bioabsorbable stents [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16: 4041 - 4051.
- [22] 李可,卢才义.生物可降解血管内支架:希望和挑战[J].国际心血管病杂志,2009,36: 193 - 195.
- [23] Forbes ZG, Yellen BB, Halverson DS, et al. Validation of high gradient magnetic field based drug delivery to magnetizable implants under flow[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2008, 55: 643 - 649.
- [24] 李春江,王士雯,李耀平,等.加热对血管平滑肌细胞影响的实验研究[J].航空航天医药,2001,12: 1 - 5.
- [25] 金旭,宋存先,朱文玲.载基因支架治疗血管再狭窄[J].中国动脉硬化杂志,2006,14: 83 - 85.
- [26] Fishbein I, Alferiev I, Bakay M, et al. Local delivery of gene vectors from bare-metal stents by use of a biodegradable synthetic complex inhibits in-stent restenosis in rat carotid arteries[J]. Circulation, 2008, 117: 2096 - 2103.

(收稿日期:2010-12-06)