

· 专 论 Special comment ·

管腔内支架研究和开发的现状及展望

欧阳墉, 张学军, 欧阳雪晖

【摘要】 为了使临床医师,特别是介入放射学、心血管学和肿瘤学等专科医师,掌握更多有关各类新型支架的研发信息,进而在血管成形术中能更精确地应用最适宜的支架,并对支架的进一步研究提出有意义的建议,该文对支架研究的现状和展望,包括支架材料的更新和支架构型的改进以及其国内市场的分析等进行图文相结合的全面详细阐述。

【关键词】 介入治疗; 医疗器械; 支架; 材料学

中图分类号: R543.5 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2013)-06-0441-06

The development of endoluminal stent: its current status and prospects OUYANG Yong, ZHANG Xue-jun, OUYANG Xue-hui. Department of Interventional Radiology, People's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Huhhot 010017, China

Corresponding author: ZHANG Xue-jun, E-mail: zhxj0208@sohu.com

【Abstract】 This paper aims to enable the clinical experts, especially the interventional radiologists, cardiologists and oncologists, to know more information about the research of all kinds of newly-developed stents, and thereby the clinicians are able to precisely select the optimal stent in performing angioplasty and to suggest some useful proposals for the further researches of stents. Therefore, in this paper the current status and prospects of stent development, including the renewal of stent materials, the improvement of stent design, the analysis of domestic market, etc., are comprehensively described in detail, and some typical graphics are accompanied with the text so that the content can be easily understood by the readers. (J Intervent Radiol, 2013, 22: 441-446)

【Key words】 interventional therapy; medical apparatus; stent; material science

进入 21 世纪以来,随着我国经济的快速增长和人民生活水平的提高,人口老龄化程度日趋明显,心血管疾病(特别是心、脑血管疾病)和肿瘤的患病率逐年增加,血管性和非血管性管腔内支架(endoluminal stent, ES)的应用也更为广泛;为提高其疗效和植入支架的长期开通率,对 ES 制作材料和构型设计等方面的更新或改进的研究也从未中断,ES 及其相关的介入器材的研发产业和市场也随之日益兴盛。我们通过近期文献复习和对国内市场的调查分析,对近年来 ES 在材料学和构型设计的主要更新/改进以及 ES 及其相关介入器材研发产业/市场的现状,进行图文相结合的全面详细阐述,并对其未来的发展趋势作初步探讨。

1 ES 材料学的现状和展望

近年来,在 ES 制作材料上,主要的改进或更新可概括为四方面。

1.1 金属/合金材料

金属/合金材料制成的管腔内支架(endoluminal metal stent, EMS)常用的材料仍然是 316L 不锈钢(316LSS)、镍钛合金(nitinol)和钴铬合金(如 Elgiloy),三者的物理特性不一,尤其是机械性能各有其特点。钴铬合金与 316LSS 相比较有以下优势^[1]:机械强度较 316LSS 高(拉伸强度为 2 590 Mpa: 700 ~ 800 Mpa, 屈服强度为 1 970 Mpa: 350 ~ 700 Mpa),弹性模量较 316LSS 低(125 ~ 218 Gpa: 195 ~ 258 Gpa),并且其密度较高,又属非铁磁性;从而钴铬合金具有更强的径向抗力(RRF)或箍力(HS)和弹性,适于制成超细(支架杆截面积更小)、

超强和超柔顺性 EMS, 并利于输送到位、X 线下追踪(可视性好)和 MRI 随访检查。因此,不少传统的 316LSS EMS 已相继被钴铬合金 EMS 所取代,包括早期的 316LSS Wallstent(释放后有较高的纵向短缩率),早已改用钴铬合金制成新型的 Wallstent 和覆膜的 Wallgraft(Boston scientific 公司);近期市场销售的 RACER 肾动脉 EMS(Medtronic 公司)和外周血管 SCUBA EMS (Innovative Technologies 公司)以及近年各家研发的新型药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES)的支架平台都是以钴铬合金取代 316LSS,如 Endeavor DES (Medtronic 公司)、Taxus 第 4 代 DES (Boston Scientific 公司)、Firebird II 型 DES(上海微创公司等)^[2-3],见图 1。

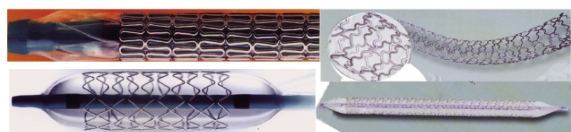


图 1 钴铬合金 RACER 肾动脉 EMS(左)和 SCUBA 外周血管 EMS(右)

在支架的金属/合金材料中,近年出现的另一新成员是可降解(或可吸收)性镁合金和铁合金,它们已成为 21 世纪的可降解性 EMS 的研究热点。通过许多学者的研究,可降解性镁合金 EMS 已初步应用于临床,例如 2005 年 Zartner 等^[4]曾将可降解性镁合金支架植入 1 例左肺动脉闭塞女婴,并获得满意疗效。2007 年 Erbel 等^[5]曾在平均年龄 61.3 岁的 63 例冠状动脉患者植入 71 枚可降解性镁合金支架,1 年的随访结果显示支架于术后 35 d 开始降解,98 d 降解完毕,未见支架内血栓形成和再狭窄(图 2)。但是,镁合金支架仍存在一些有待克服的缺点,包括早期的弹性回缩,降解速度过快(多在 4 个月内完全降解)而降低其径向抗力,降解的金属离子在体内积存可能引起不利的不良反应等,因此,至今尚无正式的商售产品用于临床。可降解铁合金支架经动物实验已证实具有良好的生物相容性和较强的径向抗力,但由于其早期出现的点蚀式降解可降低其机械性能以及其所具有的铁磁性而致 MRI 相容性差等,至今尚无临床应用报道^[6-7]。

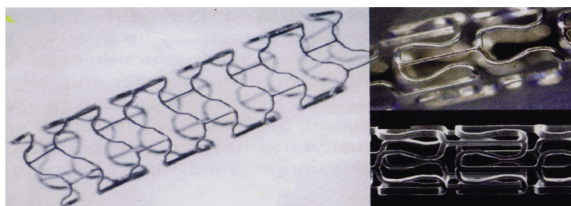


图 2 全降解镁合金 BDS 的各种构型

1.2 高分子聚合物材料

不可降解性高分子聚合物材料,如膨体聚四氟乙烯(ePTFE)、聚对苯二甲酸乙二酯或称聚酯(PET)、聚氨酯(PU)以及聚碳酸酯与氨基甲酸乙酯的共聚物(corethane)等,仍然是覆膜 EMS 的主要覆膜材料,尚无更优质的同类材料出现^[1-3]。然而,可降解性高分子聚合物在新型支架的研发中却有较大进展,主要用于生物可降解支架或称全降解支架(bio-degradable stent, BDS)和全降解 DES 的支架平台材料以及新型金属/合金 DES 的新涂层材料。在 BDS 中,现今较为成熟的首推日本 Tamai 等研发的以聚左旋乳酸(PLLA)为制作材料的全降解支架——Igdu-Tamai BDS,该支架于 2000 年应用于 50 例冠状动脉患者 63 处病变血管,1 年随访再狭窄率为 19%,4 年后续评估平均狭窄率为 25%,无不良事件的存活率为 82%,证实了 Igdu-Tamai BDS 的长期安全性^[8-9](图 3)。其次,美国 Guidant 公司于 2006 年也应用 PLLA 研发出一种载有依维莫司(eVerolimus)涂层的全降解 DES,称之为 BVS 支架,并于 2007 年应用于 30 例低风险冠状动脉患者,6 个月的随访结果显示临床成功率为 93.5%、急性回缩率为 6.85%,3 年随访未见有支架内血栓形成,证实了 BVS 支架的临床安全性^[10-11]。但是,这些 BDS 或全降解 DES 仍存在一些有待克服的缺点,如径向力的不足以及其降解速率与机械性能未达到理想的匹配等。此外,现今各家研发的以 EMS 作为支架平台的新型 DES,如前述的 Endeavor DES、Taxus 第 4 代 DES、Firebird II 型 DES 和 EXCEL DES(山东吉威公司)等,其载药涂层都已改用生物可降解性高分子聚合物,期望以此种改进降低 DES 的支架内血栓形成等严重并发症的发生率,但目前尚无长期(3 年以上)随访结果证实^[12]。

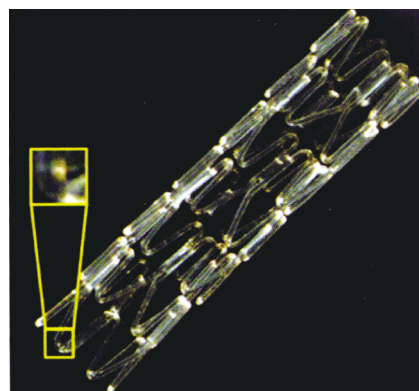


图 3 Igdu-Tamai BDS

1.3 金属/合金与高分子聚合物材料的伍用

2009 年 Tokuda 等^[13]尝试以镍钛合金丝与基纶

(Zylon, 或 polypara - phenylene - benzobisoxazole, PBO)纤维制成混编支架(图 4),体外实验表现其径向抗力和柔顺性均优于镍钛合金支架(如 Ultraflex),适用于关节处血管以及胃肠道和胆道狭窄性病变,但至今尚未见临床应用报道。

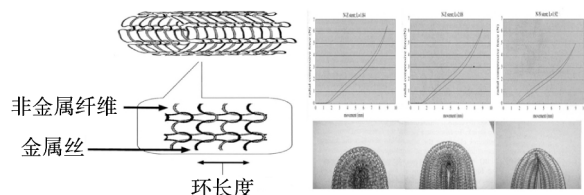
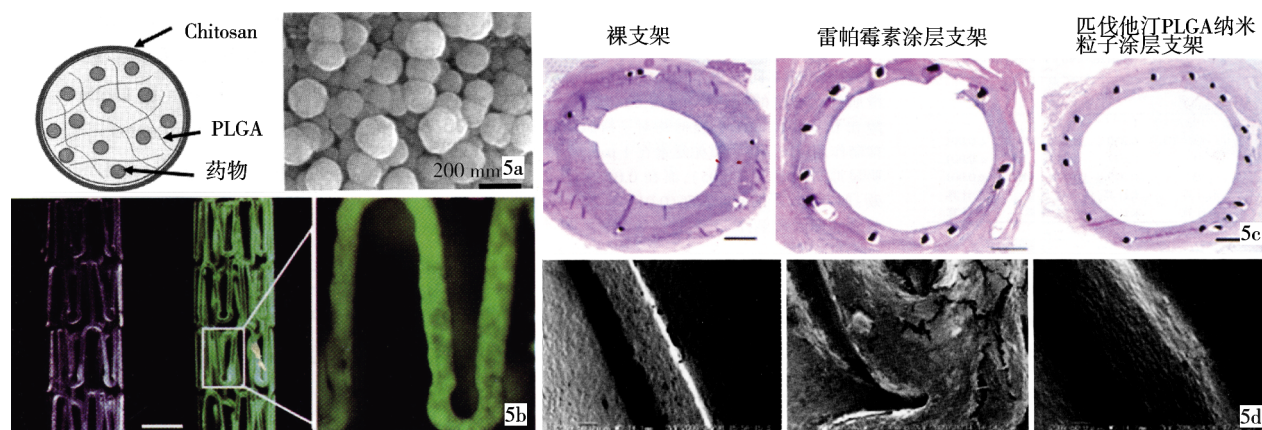


图 4 左图为 NiTi-Zylon(NZ)混编支架示意图,右图示其径向抗力和抗扭曲性能优于 NiTiInol EMS

1.4 纳米材料和应用纳米技术改性的材料

纳米材料由于其具有的纳米效应,而使其在化学活性和催化性、力学、热学、磁学、光学和电学等方面呈现出与同质块体材料明显不同的特性,例如在力学上呈现为材料强度和硬度增强的同时具有

超塑性和超延展性。另外,被称之为“纳米之王”的碳纳米管(CNTs)、金属或金属氧化物纳米粒(nanoparticles, NPs)等,与高分子聚合物制备成的纳米复合材料,也可发生改性,而获得需求的物化性能,为新型支架的研发开辟了一条新途径。楚建军等^[14]和董生等^[15-16]曾经相继应用纳米材料或纳米技术改性的材料研发出新型放射性核素支架,并于动物实验获得满意结果。2012 年熊筱伟等^[17]对 Firebird II 型 DES 的降解性聚合物 SIBS 进行纳米技术改性后制备成新型 SIBS 雷帕霉素 DES,同年赵钢等^[18]研发出载有匹伐他汀的聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)NPs 涂层 DES(图 5),经动物实验证实这 2 种新型 DES 在抑制内膜增生的同时并不延迟(甚而可促进)血管再内皮化过程,从而可降低传统的雷帕霉素或紫杉醇 DES 并发支架内血栓形成(尤其是迟发性血栓形成)的风险,但其临床应用和疗效还有待进一步研究。



5a PLGA NP 模式图及电镜下所见($\phi 200$ nm);5b 球扩式 SS Multilink 支架覆以 PLGA NP 涂层;5c 3 种支架置入猪冠状动脉 28 d 后的内膜增生比较;5d 支架置入 7 d 后扫描电镜下见裸支架和匹伐他汀 PLGA NP 涂层支架上有内皮细胞被覆,雷帕霉素涂层支架上见炎症细胞和纤维细胞粘附

图 5 匹伐他汀 PLGA 纳米粒子涂层支架

上述 4 种采用新型材料(或材料更新)研发的 ES 中,以 BDS 和全降解 DES 的发展前景最好,虽然仍存在一些缺点,也只成功地应用于有限的临床病例,但随着研究的深入,将有可能成为“无支架内血栓形成/再狭窄并发症和病变血管再通后不残留任何支架组分”的理想支架。纳米材料和纳米改性材料制备的 ES,虽然仍处于动物实验阶段,但随着研究的进展,也可能会成为可预防再狭窄支架研发中的另一个重要突破口,并有望在将来应用于临床。由于篇幅所限,有关 BDS、DES、放射性核素 EMS、转基因 EMS、内皮祖细胞种植或捕获 EMS 和热效应 EMS 等可预防再狭窄支架的研究进展,将于另文专题阐述。

2 ES 构型改进的现状和展望

ES 的物化特性不仅与其制作材料有关,而且其机械性能更与自身构型密切相关,例如支架的 RRF(或 HS)强度、金属表面积大小、顺应性(柔顺性和贴壁性)好坏和纵向短缩率的程度等,此外支架构型还与其植入后所引起的继发性血液流变学变化有关;所以,支架构型已被认作为一种支架长期开通率和疗效的主要影响因素之一^[1,3,19-21]。为此,不论是自扩式、球扩式或温控式镍钛合金支架,一代又一代都在不断地进行构型改进。但是,在早期,由于支架的制作方法和工艺技术落后,支架大多数只能限于“Z”形、螺旋状或菱形网格状构型。近年来,随

着计算机辅助设计的精密机械以及自动化激光切割加工、电子加工和自动化编织技术的应用,现今已能制出精细完美、构型多样化的 ES,而且可依据靶血管或非血管性管腔的解剖结构、病理和生理的不同状况以及临床所需的特殊功能等,应用计算机辅助设计出最优的相应支架构型。现将近年来支架构型的主要改进例举如下^[1-3,22]:①为增强支架的 RRF(或 HS)和贴壁性的闭合单元构型设计(简称闭环):其闭合单元已不限于单一的菱形网格,也可呈不均一几何图形,如用于肾动脉的 Genesis EMS(Johnson & Johnson 公司),用于颅内血管的 Enterprise EMS(Johnson & Johnson 公司,部分释放不满意时可回收再次释放)和 LEO EMS(法国 Balt 公司)以及前述的 2 种钴铬合金 EMS(图 1 和图 6)。②为增强支架顺应性开放单元构型设计(简称开环):其开放单元多呈“Z”形峰对谷构型设计,如 Precise 颈动脉 EMS(Johnson & Johnson 公司),用于颅内血管的 Neuroform EMS(Boston Scientific 公司)(图 7)。③为同时增强支架的 RRF(或 HS)和顺应性而采用不同径值支架杆的构型设计:如 Sentinol nitinol EMS 和 Express EMS(Boston Scientific 公司)以及 Maris nitinol EMS(Innovative Technologies 公司)(图 8)。④为降低支架纵向短缩率并同时增强其顺应性的构型设计:在短径支架单元之间常用曲桥链接,如 Genesis EMS(Johnson & Johnson 公司)(图 6),而在长径(120~170 mm)EMS 之单元或节段间常采用规律性相位差排列或螺旋状排列设计的直桥链接,如 Lifestent(Bard 公司)、Long SMART(Johnson & Johnson 公司)和 Zilver(Cook 公司)等 EMS(图 9)。⑤为防止胆汁渗漏入支架腔而具有双层 ePTFE 覆膜构型设计的 Viatorr EMS(W.L. Associate 公司),专用于 TIPS(图 10)。⑥为防止支架移位/脱失而于支架一端或两端呈蘑菇状构型设计的茅氏覆膜 EMS(南京微创公司),专用于食管、胃肠道狭窄/痿的治疗(图 11)。⑦为防止移位/脱失而呈“<”形链接或倒 Y 形构型设计的韩氏覆膜 EMS(南京微创公司),专用于气管、支气管狭窄/痿的治

疗(图 12)等。展望未来,随着 ES 的临床应用范围的扩大和支架制作技术工艺的进展,支架构型还将会进一步改进,构型更完善的支架还会不断问世。



图 6 Genesis EMS(左),Enterprise EMS 及其在宽颈脑动脉瘤弹簧圈栓塞术中的应用(右)

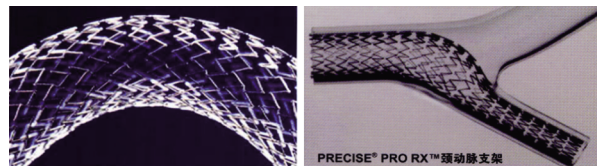


图 7 Precise 颈动脉 EMS(左),及其良好的顺应性(右)

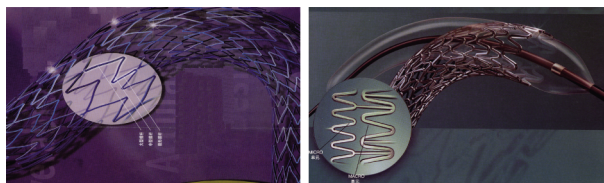


图 8 Sentinol EMS(左)和 Express EMS(右)

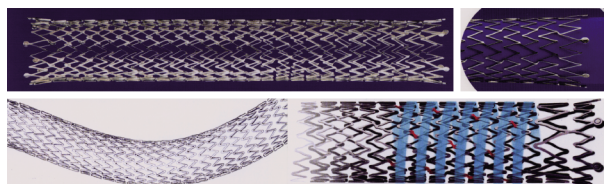


图 9 Long SMART EMS 呈上下逆向排列直桥链接(上),LifeStent EMS 呈螺旋状排列直桥链接(下)

3 ES 及其相关介入器材研发产业/市场的现状和展望

近年来,管腔内支架成形术在我国已取得很大进展,无论在临床应用范围、技术成功率和疗效等方面,都不逊于一些发达国家,在病例总数上甚至还超过发达国家。然而,在 ES 及其相关介入器材(特别是血管支架方面)的研发产业和市场上,绝大多数仍被国外公司所占领,依序排列为:美国的 Johnson & Johnson 公司(Cordis 公司于 20 世纪 90 年代被其收购兼并),美国的 Medtronic 公司(AVE 公司于 20 世纪 90 年代被其收购兼并),美国的 Boston Scientific 公司,美国的 Abbott 公司(2006 年

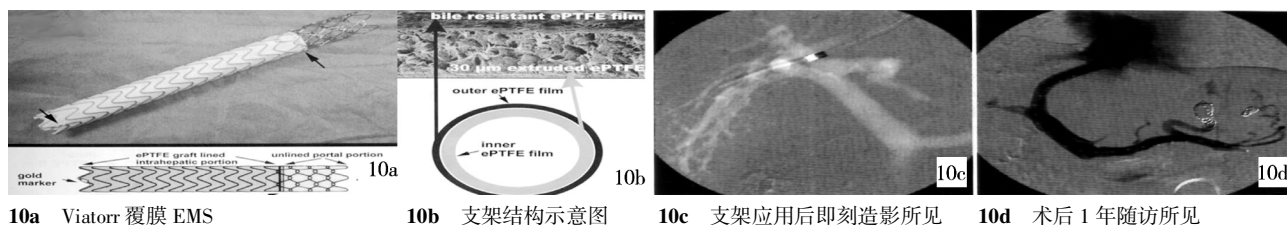


图 10 Viatorr 覆膜 EMS 及其应用

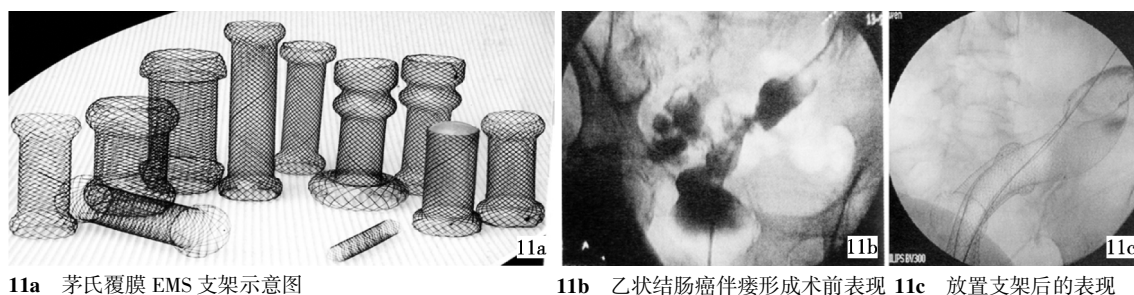


图 11 茅氏覆膜 EMS

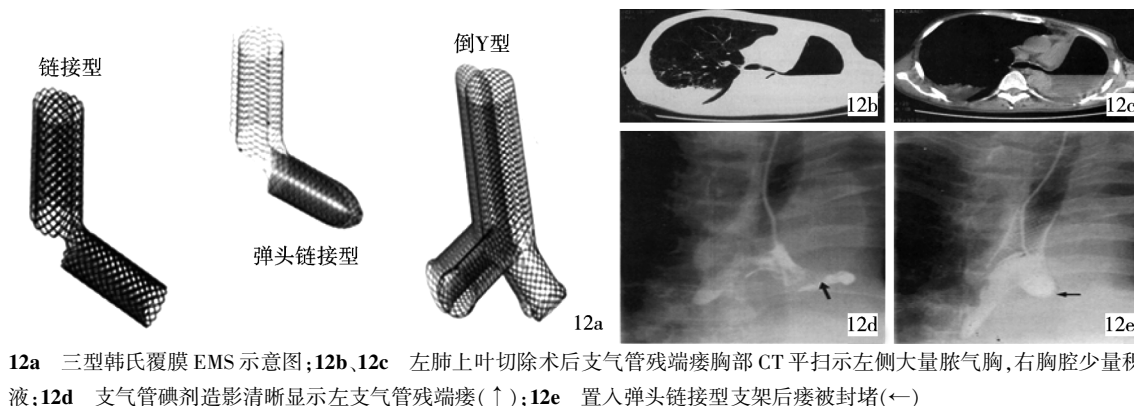


图 12 三型韩氏覆膜 EMS

收购兼并 Guidant 公司后进入此领域),其次则为美国的 Cook 公司和 Bard 公司以及日本的 Terumo 公司和欧州的 Soron 公司等。在我国,近年来也有 20 余家研发的 ES 进入国内市场,其中以上海微创、北京乐普和山东吉威等 3 家公司名列前 3 名,但在市场的占有率都较低。在 ES 成形术(特别是血管方面)的配套介入器材(如球囊导管、导管、导丝、远端保护器或伞、栓塞弹簧圈等)的研发产业/市场上,国产化率更低(< 20%),仍然是基本依赖进口。以应用于心、脑血管疾病治疗的 EMS 为例,进一步显示我国在 ES 及其相关介入器材研发产业/市场落后的状况^[2-3];用于冠状动脉疾患的 DES,主要是 Cypher DES(Johnson & Johnson 公司)和 Taxus DES(Boston Scientific 公司),上海微创公司的 Firebird DES 是国内用量最大的国产品牌 DES。近年来脑血管支架发展很快,可分为两大类:针对缺血性脑卒中的防治,临床使用的颈动脉支架主要是 Precise EMS(Johnson & Johnson 公司)、Acculink 和 Xact EMS(Abbott 公司)以及 Taurus EMS(上海微创公司),术中常用的远端保护器(伞)是 Accunet 和 Emboshield 保护器(Abbott 公司)、Angioguard 保护器(Johnson & Johnson 公司)、Filterwere 保护器(Boston Scientific 公司)以及 Aether 保护器(上海微创公司)等,临床常用的颅内血管支架是 Neurolink EMS(Abbott 公司)、Apollo EMS(上海微创公司)、BOA EMS(法国

Balt 公司)和 Wingspan EMS(Boston Scientific 公司)等;另一类是针对出血性脑卒中的脑动脉瘤的弹簧圈和相关支架技术,临床常用的弹簧圈有 Tetrus/TS 弹簧圈(美国 EV3 公司)、HydroCoil(Microvention 公司)和 MatrixCoil(Boston Scientific 公司)等,常用的相关支架有 Neuroform EMS、Enterprise EMS 和 LEO EMS(法国 Balt 公司)等。

在备材、加工精度和某些标准/参数要求相对较低的非血管 ES 及其配套介入器材的研发方面,尤其是食管、胃肠道和气管、支气管支架,近年来我国发展较快并有一定创新性,性价比也较进口支架高。所以,在国内市场占有率就相对较高,特别是南京微创公司的同类产品,经过多年的努力已打入国际市场。

我国的 ES(尤其是血管支架)及其相关介入器材在研发产业/市场上滞后的原因有多方面,主要是备材缺乏、技术落后和体制不健全,包括高科技生物材料(如支架管材、丝材、膜材和显影材料等)的物化性能和生物相容性达不到要求,计算机辅助设计的精密机械、金属/合金加工(如激光加工和电子加工)和模具制造等相应先进设备的缺乏,高水平专业研究人员和平台(如支架与药物/基因相结合的实验和临床研究组织团队等)的不足,国际认可的第三方检验机构、国家行业标准和新产品的规范性三期临床应用研究等未能建立或健全^[2]。展望未来,

面对现今快速发展的介入器材现状和庞大的国际市场的激烈竞争,急需加速我国 ES 及其相关介入器材的国产化过程。为此,必须克服上述不足之处,医研工紧密结合,共同努力改变我国目前的滞后现状。

[参 考 文 献]

- [1] 徐克,邹英华,欧阳墉. 管腔内支架治疗学 [M]. 北京: 科学出版社, 2004: 62 - 82.
- [2] 奚廷斐, 郑玉峰. 介入医学工程现状和发展趋势 [J]. 世界医疗器械, 2012, 18: 12 - 19.
- [3] 徐克, 滕皋军, 主译. Abrams 介入放射学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 784 - 788.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Peuster M, Hesse C, Schloo T, et al. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral Iron stent in the porcine descending aorta[J]. Biomaterials, 2006, 27: 4955 - 4962.
- [7] Waksman R, Pakala R, Baffour R, et al. Short-term effects of biocorrodible Iron stents in porcine coronary arteries[J]. J Interv Cardiol, 2008, 21: 15 - 20.
- [8] Tamai H, Igaki K, Tsuji T, et al. A biodegradable poly-l-lactic acid coronary stent in the porcine coronary artery[J]. J Intervent Cardiol, 1999, 12: 443 - 450.
- [9] Onuma Y, Garg S, Okamura T, et al. Ten-year follow-up of the Igaki-Tamai stent, a post-humour tribute to the scientific work of Dr. Hideo Tamai[J]. Euro Intervent, 2009, 5(suppl F): 109 - 111.
- [10] Serruys PW, Ormiston J, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system (ABSORB): 2-year outcome, and results from multiple imaging methods[J]. Lancet, 2009, 373: 897 - 910.
- [11] Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56: 43 - 78.
- [12] 于宏颖, 索传涛, 尚瑞平, 等. 国产可生物降解涂层支架治疗冠心病的临床研究 [J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 534 - 536.
- [13] Tokuda T, Shomura Y, Tanigawa N, et al. Mechanical characteristics of composite knitted stents [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32: 1028 - 1032.
- [14] 楚建军, 杨波, 赵涤非, 等. 放射性纳米材料食管支架的动物组织学实验观察[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13: 86 - 88.
- [15] 董生, 袁正, 吴胜伟, 等. 放射性覆膜金属支架制备方法的研究[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19: 968 - 971.
- [16] 董生, 袁正, 吴胜伟, 等. 碳纳米管-聚氨酯复合膜的力学特性及生物相容性初步研究 [J]. 介入放射学杂志, 2011, 20: 127 - 130.
- [17] 熊筱伟, 朱劲舟, 杜润, 等. 聚合物改性对药物洗脱支架植入后血管内膜修复的作用 [J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 655 - 659.
- [18] 赵钢, 朱伟, 陆志刚, 等. 载有匹伐他汀的纳米涂层支架的研究[J]. 介入放射学杂志, 2012, 21: 486 - 491.
- [19] Ahlhelm F, Kaufmann R, Ahlhelm D, et al. Carotid artery stenting using a novel self-expanding braided nickel-titanium stent: feasibility and safety porcine trial[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2009, 32: 1019 - 1027.
- [20] Sommer CM, Grenacher L, Stampfl U, et al. Impact of stent design on in-stent stenosis in a rabbit iliac artery model[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2010, 33: 565 - 575.
- [21] 欧阳墉. 管腔内支架成形术后血液流变学变化[J]. 当代医学-中国介入放射学, 2008, 2: 373 - 376.
- [22] 欧阳墉. 管腔内支架研究新进展[C]. 中国介入治疗论坛(原中国管腔内支架学术研讨会暨第二届中国医科大学-美国 Dotter 介入研究所血管疾病介入治疗峰会). 论文汇编, 沈阳, 2010: 21 - 23.

(收稿日期:2012-12-12)

(本文编辑:侯虹鲁)