

## • 综 述 General review •

## 可降解支架现状及研究进展

郭 俊, 沈下贤, 张必利, 朱嘉琦, 赵仙先

**【摘要】** 可降解支架自 20 世纪 90 年代起已有很多研究报道,但至今仅有 2 种研究较全面的支架获得了欧盟 CE 合格证。目前的可降解支架主要以聚乳酸、镁、酪氨酸等为基础材料,相对普通药物洗脱支架有诸多优势,可显著降低血栓形成及再狭窄概率,但仍然面临一些问题需要攻克。本文就可降解支架在冠状动脉介入治疗中的应用现状及相关研究进展作一简要综述。

**【关键词】** 可降解支架;介入治疗;冠状动脉

中图分类号:R528.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2016)-02-0178-03

**Biodegradable stents: current status and research progress** GUO Jun, SHEN Xia-xian, ZHANG Bi-li, ZHU Jia-qi, ZHAO Xian-xian. Department of Cardiology, Affiliated Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: ZHAO Xian-xian, E-mail: 13601713431@163.com

**【Abstract】** Since 1990s there have been many studies on the biodegradable stents, but only 2 kinds of stents that have been comprehensively studied have obtained the CE certificate of conformity from European Union. At present, the basic materials of biodegradable stents are mainly the substances such as polylactic acid, magnesium, tyrosine, etc. Compared with the common used drug-eluting stents, the biodegradable stents have many advantages, e.g. these stents can significantly reduce the occurrence of thrombosis and restenosis. However, there are still some problems that need to overcome. This article aims to make a brief summary of the current status about the application of biodegradable stents in the treatment of coronary intervention and about the related research progress as well. (J Intervent Radiol, 2016, 25: 178-180)

**【Key words】** biodegradable stent; interventional therapy; coronary artery

早在 20 世纪 90 年代就有学者提出可降解支架的概念并进行研究,然而由于金属裸支架和药物洗脱支架陆续出现并表现出良好的治疗效果,以及材料学方面的限制,可降解支架鲜少进入研究视野。随着近年冠心病患者增多、呈年轻化趋势及材料学进展,可降解支架研究又引起广泛重视。

## 1 可降解支架种类及特点

### 1.1 聚乳酸为基础材料的支架

聚乳酸是目前最常用的生物医学材料,在体内降解通常需要 2~3 年,最终残留部分由巨核细胞吞

噬并降解成可溶性单体,进入三羧酸循环代谢,生成水和二氧化碳。

Igaki-Tamai 支架(日本 Igaki Medical Planning 公司)是第一种在人体使用的加热自膨式聚乳酸支架,可在对比剂加热至 80℃时使球囊扩张并释放支架,支架在体温下会持续扩张直至受力均衡,大部分在 3 年内降解<sup>[1]</sup>。生物可吸收血管支架(BVS)(美国 Abbott Vascular 公司)是目前研究最多的可降解支架,其厚度 150 μm。第一代 BVS 需在-20℃中保存,保存期限 8 周;第二代 BVS 可在室温下储存,完全降解时间在 2 年以上,可降解涂层含有消旋聚乳酸(PDLLA)和依维莫司,PDLLA 控制药物释放,大部分药物在 30 d 内释放完<sup>[2]</sup>。DESolve 支架(美国 Elixir Medical 公司)采用 6 F 输送系统,厚度 150 μm,带有 3 μg/mm 聚乳酸和新型抗增殖药物 novolimus 和 myolimus 涂层,85%涂层在 4 周时降解,1 年左右支架全部降解<sup>[3]</sup>。

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.021

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81370266)

作者单位:200433 上海 第二军医大学长海医院心内科(郭 俊、沈下贤、张必利、朱嘉琦、赵仙先);解放军第 105 医院心内科(郭 俊)

通信作者:赵仙先 E-mail: 13601713431@163.com

## 1.2 镁、铁等为基础材料的支架

镁是另一种常用材料,第一代镁合金支架无药物涂层,当时设想其降解过程产生的电荷可起抗血栓作用,镁的强度和金属特性可在保证支持力基础上让支架更加轻薄,其降解时间依据混合材料不同为 2~12 个月,降解产物为无机盐,可提供 9~12 个月支撑力<sup>[4-5]</sup>。

AMS-1 支架(德国 Biotronik 公司)由 93% 镁和 7% 其它稀有金属构成,支架厚度 165  $\mu\text{m}$ 。AMS-2 支架延长了支架降解时间和药物释放时间,支架厚度降至 120  $\mu\text{m}$ 。第三代镁支架——药物洗脱可吸收金属支架(DREAMS)表面混合涂层含聚丙醇-聚乳酸和紫杉醇,药物浓度为 0.07  $\mu\text{g}/\text{mm}^2$ <sup>[6]</sup>。另一种铁锰合金支架(Fe35Mn)正在研究中,支架厚度 130  $\mu\text{m}$ <sup>[7]</sup>。

## 1.3 其它可降解支架

REVA 支架(美国 Reva Medical 公司)是一种酪氨酸聚合物支架,以碘化对羟基苯丙酸环为基础结构,最终在体内降解进入三羧酸循环,降解时间 4~6 个月<sup>[8]</sup>;第一代 REVA 支架采用滑锁设计,没有绞合点,减少了聚合物用量,同时可防止因绞合点降解引起的支架变形;第二代 REVA 支架采用螺旋滑锁设计,并增加雷帕霉素涂层,80% 雷帕霉素在 30 d 内释放,95% 在 90 d 内释放完毕<sup>[9]</sup>。Ideal 支架(美国 Bioabsorbable Therapeutics 公司)由水杨酸和多聚酯类为基础架构,有 8.3  $\mu\text{m}/\text{mm}$  雷帕霉素涂层,改进后现采用 6 F 输送系统,支架厚度 175  $\mu\text{m}$ ,降解时间为 6 个月<sup>[2]</sup>。

## 2 可降解支架临床应用效果

目前针对可降解支架治疗效果进行了大量研究。一项针对 Igaki-Tamai 支架长达 10 年的随访研究显示,50 例患者中失访 2 例,心源性死亡 1 例,非心源性死亡 6 例,心肌梗死 4 例;1、5、10 年靶病变血运重建(TLR)事件发生率分别为 16%、18%、28%,2 例明确为支架内血栓形成<sup>[1]</sup>。这表明 Igaki-Tamai 支架安全有效。然而该支架需要加热对比剂使球囊扩张(可能造成血管壁损伤),且需要使用 8 F 导管,导致其退市。迄今尚无可降解支架获得美国食品药品监督管理局(FDA)批准,但 BVS 支架和 DESolve 支架已获得欧盟 CE 合格证书。BVS 支架系列研究包括 ABSORB Cohort A、ABSORB Cohort B、ABSORB EXTEND 等研究。ABSORB Cohort A 研究评价了第一代 BVS 支架在单个新发冠状动脉病变中的应用,

支架植入成功率为 94%,1 年主要心脏不良事件发生率为 3.3%,1 例发生非 Q 波性心肌梗死,无 TLR 事件发生,无远期支架内血栓形成,随访 6 个月时血管内超声提示支架内面积减少 11.8%,平均新生血管内膜面积仅为  $(0.30 \pm 0.44) \text{ mm}^2$ <sup>[10]</sup>;随访 2 年时发现管腔面积在 6 个月至 2 年内逐渐扩大,这是由于斑块缩小但未改变血管大小<sup>[11]</sup>。ABSORB Cohort B 研究评价了第二代改进型 BVS 支架,术后 6 个月内未见支架管腔面积明显减少,且证明 6 个月后管腔面积扩大与初始管腔直径无关<sup>[12-13]</sup>。ABSORB EXTEND 研究是一项多中心前瞻性研究,计划入组 800 例患者(条件放宽至最多可有 2 处不同血管病变),目前公布的结果显示,512 例患者随访 1 年时复合终点事件,如缺血引起的主要心血管不良事件(MACE)和 TLR 事件分别为 4.3%、4.9%,可疑及确诊的支架内血栓形成率为 0.8%<sup>[14]</sup>。Mattesini 等<sup>[15]</sup>比较分析 BVS 支架和第二代药物洗脱支架治疗复杂病变的效果,发现两者并无明显差别;说明 BVS 可降解支架是安全、可靠、有效的。Verheye 等<sup>[3]</sup>报道对 DESolve 支架作小规模临床研究,15 例患者成功接受手术,随访 12 个月未发生支架内血栓和 MACE 事件,6 个月时晚期管腔丢失为  $(0.19 \pm 0.19) \text{ mm}$ 。与其它聚乳酸支架相比,DESolve 支架具有更好的扩张性,支架直径由 3.4 mm 扩张至 4.75 mm 未发生断裂<sup>[16]</sup>。PROGRESS-AMS 研究评价了第一代镁合金支架,然而结果却不尽如人意,术后 4 个月缺血导致的 TLR 事件发生率为 23.8%,1 年时达 45%,可喜的是并未发生心肌梗死、支架内血栓形成、死亡等不良事件<sup>[17]</sup>。BIOSOLVE-I 研究显示,经过改进的最新 DREAMS 支架在新发单个冠状动脉病变中的疗效喜人,支架植入成功率为 100%,TLR 事件发生率在 6 个月时为 4%,12 个月时为 7%,未发生心源性死亡和支架内血栓形成<sup>[6]</sup>。RESORB FIM 研究显示,第一代 REVA 支架术后 6 个月与术后即刻相比,未发生明显的管腔面积减少( $15.3 \text{ mm}^2$  对  $15.5 \text{ mm}^2$ ),但远期管腔丢失和 TLR 事件发生率较高;改进型 REVA 支架正在临床研究中<sup>[18]</sup>。

## 3 展望

相对不可降解支架,可降解支架具有以下优势:①可减少晚期支架内再狭窄风险;②不影响病变后续处理,如再次植入支架或冠状动脉旁路移植;③不产生伪影,利于冠状动脉 CTA 等检查;④大为减轻患者对内植物的心理压力;⑤可能会缩短现

行抗血小板药物应用时间。然而由于目前技术和材料的限制,可降解支架仍面临许多困难需要攻克。首先是支架厚度,聚乳酸支架厚度普遍在 150  $\mu\text{m}$ ,其它金属可降解支架厚度也在 120~130  $\mu\text{m}$ ,第二代药物洗脱支架的厚度则在 60~90  $\mu\text{m}$ 。良好的可降解支架应是在保证足够支撑力基础上越薄越好,而支架厚度一方面使血流通过受限,另一方面也使其在左主干及一些小分支血管的应用受限;支架重叠时也要考虑支架厚度对有效管腔面积的影响。其次,在支架尺寸选择上,可降解支架也比普通金属支架需更慎重,因为可降解支架过度扩张有造成支架断裂风险。镁合金降解支架在厚度和延展性上相对其它可降解支架更具优势,其降解产物镁离子还具有一定的抗心律失常作用<sup>[19]</sup>。第三,可降解支架植入术后应如何应用抗血小板药物,目前尚无定论,大部分研究仍采用术后常规双抗治疗 1 年的方案。相信随着科技的进步,未来可降解支架将逐渐成为主流,有望替代药物洗脱支架为广大患者带来福音。

#### 【参考文献】

- [1] Nishio S, Kosuga K, Igaki K, et al. Long-Term (>10 years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents[J]. *Circulation*, 2012, 125: 2343-2353.
- [2] Garg S, Serruys PW. Coronary stents: looking forward[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56: S43-S78.
- [3] Verheye S, Ormiston JA, Stewart J, et al. A next-generation bioresorbable coronary scaffold system: from bench to first clinical evaluation: 6- and 12-month clinical and multimodality imaging results[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 89-99.
- [4] 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.
- [5] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68: 607-617.
- [6] Haude M, Erbel R, Erne P, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial[J]. *Lancet*, 2013, 381: 836-844.
- [7] Sing NB, Mostavan A, Hamzah E, et al. Degradation behavior of biodegradable Fe35Mn alloy stents[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2015, 103: 572-577.
- [8] Lipinski MJ, Escarcega RO, Lhermusier T, et al. The effects of novel, bioresorbable scaffolds on coronary vascular pathophysiology[J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2014, 7: 413-425.
- [9] Pollman MJ. Engineering a bioresorbable stent: REVA programme update[J]. *EuroIntervention*, 2009, 5: F54-F57.
- [10] Ormiston JA, Serruys PW, Regar E, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system for patients with single de-novo coronary artery lesions (ABSORB): a prospective open-label trial[J]. *Lancet*, 2008, 371: 899-907.
- [11] Serruys PW, Ormiston JA, Onuma Y, et al. A bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system(ABSORB): 2-year outcomes and results from multiple imaging methods[J]. *Lancet*, 2009, 373: 897-910.
- [12] Nakatani S, Onuma Y, Ishibashi Y, et al. Early (before 6 months), late (6-12 months) and very late (after 12 months) angiographic scaffold restenosis in the ABSORB Cohort B trial[J]. *EuroIntervention*, 2015, 10: 1288-1298.
- [13] Diletti R, Farooq V, Girisic C, et al. Clinical and intravascular imaging outcomes at 1 and 2 years after implantation of absorbable everolimus eluting bioresorbable vascular scaffolds in small vessels. Late lumen enlargement: does bioresorption matter with small vessel size? Insight from the ABSO[J]. *Heart*, 2013, 99: 98-105.
- [14] Abizaid A, Ribamar Costa J, Bartorelli AL, et al. The ABSORB EXTEND study: preliminary report of the twelve-month clinical outcomes in the first 512 patients enrolled[J]. *EuroIntervention*, 2015, 10: 1396-1401.
- [15] Mattesini A, Secco GG, Dall'ara G, et al. ABSORB biodegradable stents versus second-generation metal stents: a comparison study of 100 complex lesions treated under OCT guidance[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, 7: 741-750.
- [16] Verheye S, Webster M, Stewart J, et al. TCT-563: Multicenter, first-in-man evaluation of the myolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold: 6-month clinical and imaging results[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 60: B163.
- [17] 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.
- [18] Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, et al. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future[J]. *Eur Heart J*, 2014, 35: 765-776.
- [19] 陈 华, 赵仙先. 生物可降解镁合金支架研究现状[J]. *介入放射学杂志*, 2011, 20: 62-64.

(收稿日期:2015-07-27)

(本文编辑:边 岱)