

·综述 General review·

新型生物可降解下腔静脉滤器研究现状

唐雅琪, 泮思林, 罗 刚

【摘要】 下腔静脉滤器(IVCF)预防肺栓塞已在临床应用多年,但常规 IVCF 可能引起远期并发症和二次有创手术。新型 IVCF 由广泛应用于医疗领域的可降解材料制成,置入体内可逐步降解,直至过滤作用消失,达到阻止血栓进入肺组织栓塞目的。生物可降解 IVCF 可减少长期置入体内相关并发症,无需二次手术取出,弥补了现有 IVCF 不足。该文从不同应用材料、可显影性研究、可转化性研究等方面阐述生物可降解 IVCF 前沿发展,比较各型生物可降解 IVCF 功能特点,提出处理材料水解后碎片、明确降解时间窗、减少移位、展开临床试验等必要性,为未来研究提供基础资料。

【关键词】 生物可降解;下腔静脉滤器;肺栓塞

中图分类号:R563.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-04-0418-05

Research status of the novel biodegradable inferior vena cava filter TANG Yaqi, PAN Silin, LUO Gang, Heart Center, Women and Children's Hospital, Qingdao University, Qingdao, Shandong Province 266034, China

Corresponding author: PAN Silin, E-mail: silinpan@126.com

【Abstract】 Over the years, the inferior vena cava filter(IVCF) has been employed in clinical practice to prevent pulmonary embolism(PE), but the conventional IVCF may cause long-term complications and require secondary invasive surgery. The novel IVCF is made from biodegradable materials that have been widely used in the medical field. The implantation of novel IVCF can prevent the thrombus within inferior vena cava from entering the lung tissue, thus to avoid the occurrence of PE. The implanted novel IVCF in the human body will be gradually degraded until it losses its filtering function. Biodegradable IVCF can reduce the complications cause by the long time retention of the IVCF in the body and no second surgery is required to remove it, which makes up for the shortcomings of the ordinary IVCF. This paper aims to make a comprehensive review about biodegradable IVCF, focusing on the frontier aspects including its materials, imaging visualization, transformation, comparison of the functional characteristics of various biodegradable IVCF types, the treatment of the debris after the hydrolysis of the material, elucidation of the time window for degradation, prevention of IVCF displacement, the necessity of conducting clinical trials, etc. so as to provide basic information for future researches. (J Intervent Radiol, 2022, 32: 418-422)

【Key words】 biodegradability; inferior vena cava filter; pulmonary embolism

下腔静脉滤器(inferior vena cava filter,IVCF)目前已成为临床预防下肢深静脉血栓形成(deep venous thrombosis,DVT)所致肺栓塞(pulmonary embolism,PE)的重要措施。然而永久性 IVCF 植入存在多种远期并发症,可回收性 IVCF 在度过 PE 危险期后实际临床回收率低^[1],且二次有创手术给患者经济与身心带来负担。近年来国内外研究开发的生物可降解

IVCF,在有效捕捉血栓后可自动降解或变形,可避免永久性 IVCF 远期并发症及可回收性 IVCF 二次手术创伤和回收风险,具有良好的应用前景。

1 生物可降解 IVCF 研究现状

可降解材料在医学领域应用多年,可降解冠状动脉支架临床应用广泛。可降解 IVCF 自 2010 年左

右初现雏形,发展历史虽短,但各种可降解材料应用与 IVCF 形态设计层出不穷。不同研究团队针对不同要点相继开展研究。

1.1 生物可降解材料研究

目前应用于可降解 IVCF 的材料多为合成的生物降解聚合物。国内多采用聚乳酸(poly-lactic acid, PLA)及其合成物类高分子材料,国外多应用聚对二氧环己酮(poly-p-dioxanone, PPDO)。王小平等^[2]在国内最早批开展可降解 IVCF 研究,2011 年将左旋聚乳酸(poly-L-lactic acid, PLLA)材料手工制成带有中心线扩张装置的一款可降解 IVCF(图 1),用于体外捕栓实验并成功捕获大量血栓,未见移位现象发生。该装置亮点是有一中心线设计,在滤器扩张的同时增加径向支撑力。Yang 等^[3]同样选用 PLLA 作为支架,聚丙交酯己内酯(poly-L-lactide-co-ε-caprolactone, PLC)作为滤网结构制造出一款沙漏状可降解 IVCF(图 2),进行体外降解、捕获血栓、细胞毒性、溶血实验,结果显示体外捕获血栓效率与普通 IVCF 相当,生物相容性良好,其滤网部分在植入 5~6 个月开始降解,随后支架部分逐步降解,可避免降解碎片过大阻塞下腔静脉。

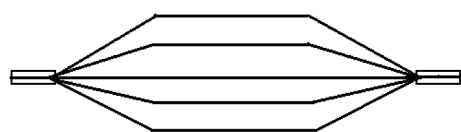


图 1 王小平等^[2]设计带有中心线扩张装置的可降解 IVCF

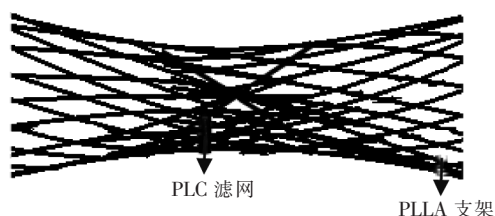


图 2 Yang 等^[3]设计的可降解 IVCF

与国内展开研究的时间类似,Thors 等^[4]2011 年报道采用聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)作为滤网部分、镍钛诺合金作为支架部分制作 IVCF(图 3),并置入 10 头猪下腔静脉内,6 周时发现 10 枚 IVCF 完全降解,1 个标本发生血管堵塞,9 个标本血管壁有强烈炎症反应,所有标本均有明显带有降解异物的肉芽肿,无其他并发症。根据美国胸科医师学会相关指南,该 IVCF 达到近期预防 PE 时间最长 35 d 标准,可应用于 PE 近期预防。

有两项较系统化研究报道一款可降解 IVCF 套

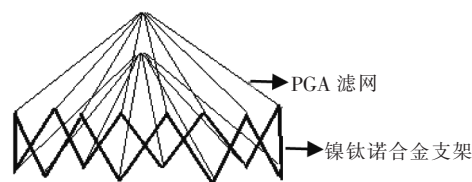


图 3 Thors 等^[4]设计的可降解 IVCF

件(美国 Adient 医疗公司),包括预装在半顺应性球囊内可降解 IVCF、指引导管和锥形扩张器,IVCF 滤网与支架部分由 PPDO 缝线制成,IVCF 滤网顶端设有一铂铱金属圆柱体,数个不锈钢倒钩固定于 IVCF 支架四周,与滤网顶端金属共同构成显影标记物(图 4)^[5-6]。Huang 等^[7]将上述 IVCF 装置经股静脉置入 11 头实验猪下腔静脉内,随机选 7 头注入血栓,在不同时间处死实验猪作病理学观察,结果显示管腔于第 5 周最狭窄,管壁于 4~6 周增厚最多;24 周时 IVCF 滤网部分开始降解,32 周时 1 头实验猪体内 IVCF 装置完全降解;滤器捕获血栓率为 100%,发生滤器移位 1 例,无其他并发症,达到预防 PE 的临床效果。为了对比 Adient IVCF 与普通金属 IVCF 在体内效果差异,Eggers 等^[6]分别将其置入 16 只实验猪,Cook Celect 金属 Adient 置入 8 只实验猪下腔静脉,结果观察到 Cook Celect 组出现静脉狭窄(20%)、滤器移位(50%)、滤器穿孔(100%)等不良反应,Adient 组 7 头实验猪出现滤器移位,无 PE、穿孔发生,无腔静脉狭窄和 IVCF 相关血栓发生;IVCF 滤网材料约 24 周始降解,32 周吸收完全,5~12 周内保持 IVCF 完整性;尽管可降解 IVCF 对血管造成一定损害,但与 Cook Celect 组相比并发症较轻,达到预防 PE 效果。

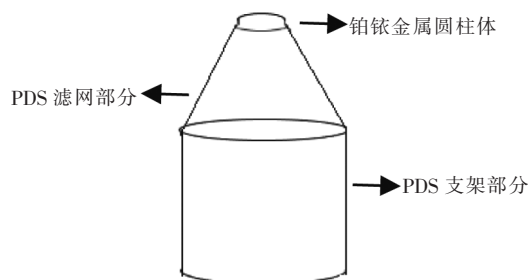


图 4 Adient 医疗公司开发的可降解 IVCF

Elizondo 等^[8]开启可降解 IVCF 研究新篇章,采用上述 Adient IVCF 装置进行首次临床试验,置入 8 例高 VTE 风险患者,分别于术后 5、11、36 周进行 CT 和 X 线影像随访,结果未出现有症状的 PE,未检测 IVCF 移位、穿孔、再发血栓形成,未发生 IVCF 相关不良事件。该研究不足是样本量较少且种群单

一、女性受试者居多、2 例受试者失访,但试验结果仍让人较满意;装置中铂铱金属与不锈钢倒钩可为 IVCF 提供显影功能,虽不能吸收但含量较小,最终可内皮化。

1.2 生物可降解 IVCF 可显影性研究

不同于普通 IVCF 金属材料,生物合成材料可轻易地透过 X 线,不能在体内显影,但 PPDO 中可装载各种化合物^[9]。为了更好地对可降解 IVCF 进行体内监测,近年来在 PPDO 缝线中注入显影碘基对比剂^[10]、金纳米颗粒(gold nanoparticles, AuNP)^[11-12]、钨纳米颗粒(tungsten nanoparticles, WNP)^[13]、铋纳米颗粒(bismuth nanoparticles, BiNP)等相关研究陆续展开^[14]。Tian 等^[11]将 AuNP 注入 PPDO 并与未经处理 PPDO 进行体外实验对比,结果显示注入 AuNP 缝线生物相容性良好,在 CT 与 X 线下信号强度比普通 PPDO 缝线更大,同时也保留缝线机械强度和完整性;随后又进行 AuNP 注入 PPDO 缝线 IVCF 体内实验^[12],结果显示注入 AuNP 后 IVCF 即使在碘对比剂与血凝块干扰下,也可在体内清晰地显影。经过处理的 IVCF 在理想状态下可通过 CT 或 X 线显示,无疑弥补了生物材料不能受监测的缺陷,开发监控其位置与完整性的功能有助于提高可降解 IVCF 安全性和有效性。

1.3 生物可降解 IVCF 可转化性研究

临床上应用的普通可转换性 IVCF 如 VenaTech Convertible,需要经静脉入路使用鹅颈圈套器将 IVCF 锁扣打开取出,才能释放 IVCF 拦截网^[15]。二次有创手术会给患者经济与身心健康均带来负担。现研究的生物可转换性 IVCF 由可降解材料作为变形开关,待一定时间材料降解后无需干预操作,滤网部分依靠自身材料回弹力收回,失去过滤作用后即转化为普通支架置于血管内。

国内学者相继采用 PLA、PGA、聚己内酯(polycaprolactone, PCL)共聚物(PLGC8015)作为控制降解开关、镍钛合金细丝制成 IVCF 主体部分的生物可转换性 IVCF,进行体内外捕栓实验研究,结果显示体内外所有 IVCF 皆转化成功^[16-17]。但这些研究采用的可降解线材在体内外降解时间不一,在实验猪体内仅 21 d 即失效,需要进一步延长降解时间,以保证转化时间窗稳定性。

美国开发的 Sentry 生物可转化性 IVCF 已较为成熟^[18-21]。该 IVCF 整体由镍钛合金支架组成,PPDO 制成的可降解灯丝将 6 对变形臂固定在 IVCF 中心(图 5)。一定时间后灯丝水解,变形臂随着材料本身

弹性缩回腔壁,失去过滤功能。其支架部分设计呈圆柱形,使 IVCF 展开时贴合血管壁,减少装置倾斜、迁移穿孔与破裂等并发症发生。支架上 6 个倒钩可加强 IVCF 在血管中固定,最终倒钩、变形臂与支架一起内皮化。该 IVCF 在置入体内 60 d 后开始发生转化,此降解时间窗选择源自研究者对大量患者数据的分析。Sentry 滤器多中心前瞻性临床试验研究于 2017 年在美国 23 个中心展开,为期 2 年随访数据显示,成功置入 IVCF 的 129 例患者中 97.4% 在术后 6 个月达到临床成功终点;术后 60 d 内 DVT 新发或恶化为 7.8%,无新发有症状 PE;术后 1 年未出现有症状 PE,术后 2 年出现 2 例与 IVCF 无关的新发患者;术后 6 个月 95.7% IVCF 成功实现生物转化,12 个月后转化率为 96.4%,24 个月时达到 96.5%;术后 24 个月无 IVCF 倾斜、迁移、栓塞、破裂或穿孔发生,无转化后与 IVCF 相关血栓形成或阻塞发生,无与 IVCF 相关死亡发生^[21]。

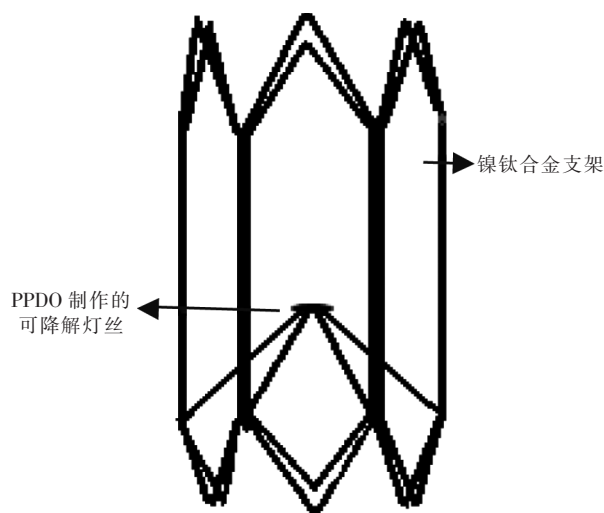


图 5 Sentry 生物可转化性 IVCF 模型图

2 生物可降解 IVCF 存在的问题与不足

从现有研究结果看,生物可降解 IVCF 捕栓效果是值得肯定的,但不能忽视 IVCF 移位、血管壁炎性增生、IVCF 降解后碎片处理等问题。

移位是新型 IVCF 研究中普遍现象,部分实验中移位率达 40%^[6]。若 IVCF 移动至肺部,降解产物可能会对肺部组织造成伤害,严重时甚至可危及生命^[22],因此移位问题亟需解决。IVCF 被血管内皮化后,虽影响降解过程,却可加固在血管中位置,减少移位风险^[5]。可降解高聚物作为释放平台,装载药物后可抑制内皮化和血管增生炎症反应^[23],研究开发载药可降解 IVCF 值得一试。有研究显示,IVCF 降解后的碎片,不会对血流或肺部组织造成有症状的影

响^[17]。有实验发现动物肺内出现与降解碎片相关肉芽肿病灶,由于该实验基于处死动物后病理报告,未能研究病灶是否会产生症状,不能排除降解产物对动物造成的不良影响^[7]。IVCF 降解过程呈不可控性,在材料水解过程中已捕获的血栓会受其形变影响,因此控制材料降解速率十分重要。降解速率取决于降解材料性质、分子量大小与共聚单体比例^[24]。处于当前研究阶段中的生物可降解 IVCF 降解时间为 2~24 周不等^[3,8,21,25],而 PE 发生时间大多不超 30 d,通常在 60 d 内^[26-29]。目前尚无较权威机构提供降解时间窗参考范围。

新型生物可降解 IVCF 仍然有一定概率引起移位、血管内壁炎性反应、降解产物去向不明等不良事件,但与普通金属 IVCF 相比,可有效地减少相关并发症及对体内造成的危害。

3 展望

国内外生物可降解 IVCF 研究有一定差距,国外可吸收 IVCF 临床试验已起步,但样本量较小且局限;国内可降解 IVCF 研究还未形成较稳定体系,目前有多个团队在研究开发生物可降解 IVCF,已有不少专利成果,但临床试验尚未展开。临床上迟迟未将可降解材料应用于下腔静脉的可能原因,是可降解材料力学性能远不如不锈钢或镍钛合金等金属材料^[24],因此即使现用于可降解 IVCF 的生物材料琳琅满目,也不能停止开发新材料的步伐。

生物可降解 IVCF 拥有良好的应用前景,它的出现有助于减少普通金属 IVCF 可能会导致的严重并发症,减轻患者负担,降低治疗成本,也从根本上避免二次手术带来的风险。生物可降解 IVCF 目前仍面临一些待解决问题,需要从控制降解时间窗、降解材料水解后不良反应、降低移位风险、药物涂层、应用类型个体化及临床试验等诸方面展开更为详细的研究。

【参考文献】

- [1] Karmy-Jones R, Jurkovich GJ, Velmahos GC, et al. Practice patterns and outcomes of retrievable vena cava filters in trauma patients: an AAST multicenter study[J]. J Trauma Inj Infect Crit Care, 2007, 62: 17-24.
- [2] 王小平,肖越勇,吴斌,等.基于可降解材料构建的腔静脉滤器[J].中国组织工程研究与临床康复,2011,15:2133-2137.
- [3] Yang C, Ma F, Gao C, et al. Design and evaluation of a novel biodegradable inferior vena cava filter[J]. J Biomater Appl, 2019, 33: 1060-1069.
- [4] Thors A, Muck P. Resorbable inferior vena cava filters: trial in an in-vivo porcine model[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 330-335.
- [5] Eggers MD, McArthur MJ, Figueira TA, et al. Pilot in vivo study of an absorbable polydioxanone vena cava filter[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2015, 3: 409-420.
- [6] Eggers M, Rousselle S, Urtz M, et al. Randomized controlled study of an absorbable vena cava filter in a porcine model[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30: 1487.e4-1494.e4.
- [7] Huang SY, Eggers M, McArthur MJ, et al. Safety and efficacy of an absorbable filter in the inferior vena cava to prevent pulmonary embolism in swine[J]. Radiology, 2017, 285: 820-829.
- [8] Elizondo G, Eggers M, Falcon M, et al. First-in-human study with eight patients using an absorbable vena cava filter for the prevention of pulmonary embolism[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31: 1817-1824.
- [9] Wang XL, Chen YY, Wang YZ. Synthesis of poly(p-dioxanone) catalyzed by Zn L-lactate under microwave irradiation and its application in ibuprofen delivery[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2010, 21: 927-936.
- [10] Singhana B, Chen A, Slattery P, et al. Infusion of iodine-based contrast agents into poly(p-dioxanone) as a radiopaque resorbable IVC filter[J]. J Mater Sci Mater Med, 2015, 26: 124.
- [11] Tian L, Lee P, Singhana B, et al. In vivo imaging of radiopaque resorbable inferior vena cava filter infused with gold nanoparticles [J]. Proc SPIE Int Soc Opt Eng, 2018, 10576: 105762S.
- [12] Huang SY, Damasco JA, Tian L, et al. In vivo performance of gold nanoparticle-loaded absorbable inferior vena cava filters in a swine model[J]. Biomater Sci, 2020, 8: 3966-3978.
- [13] Ravi S, Damasco J, Tian L, et al. Tungsten nanoparticle-infused radiopaque absorbable inferior vena cava filters[J]. J Vasc Interv Radiol, 2019, 30(Suppl): S86.
- [14] Perez JVD, Jacobsen MC, Damasco JA, et al. Optimization of the differentiation and quantification of high-Z nanoparticles incorporated in medical devices for CT-guided interventions[J]. Med Phys, 2021, 48: 300-312.
- [15] 李津凯,阚世廉,李俊海,等.可转换型与可回收型腔静脉滤器的临床应用[J].中华普通外科杂志,2016,31:569-572.
- [16] Gao XX, Zhang J, Chen YQ, et al. A new self-convertible inferior vena cava filter: experimental in-vitro and in-vivo evaluation[J]. J Vasc Interv Radiol, 2011, 22: 829-834.
- [17] 杨硕菲,司鹏宇,薛冠华,等.新型生物可降解转化滤器的设计及其性能研究[J].中华普通外科杂志,2019,34:671-674.
- [18] Gaines PA, Kolodgie FD, Crowley G, et al. Sentry bioconvertible inferior vena cava filter: study of stages of incorporation in an experimental ovine model[J]. Int J Vasc Med, 2018, 2018: 6981505.
- [19] Dake MD, Murphy TP, Kramer AH, et al. One-year analysis of the prospective multicenter SENTRY clinical trial: safety and effectiveness of the novate sentry bioconvertible inferior vena cava filter[J]. J Vasc Interv Radiol, 2018, 29: 1350.e4-1361.e4.
- [20] Dake MD, Ansel GM, Johnson MS, et al. The clinical rationale

- for the sentry bioconvertible inferior vena cava filter for the prevention of pulmonary embolism[J]. Int J Vasc Med, 2019, 2019; 5795148.
- [21] Dake MD, Murphy TP, Kramer AH, et al. Final two - year outcomes for the sentry bioco-nvertible inferior vena cava filter in patients requiring temporary protection from pulmonary embolism[J]. J Vasc Interv Radiol, 2020, 31: 221-230.
- [22] Zhang F, Li H, Liang G, et al. Development and evaluation of a new biodegradable vena cava filter in a canine model [J]. Asian J Surg, 2017, 40: 12-16.
- [23] 刘道志, 奚廷斐. 微创介入医疗器械与材料产业的现状和发展趋势[J]. 中国医疗器械信息, 2006, 12:1-14.
- [24] 杨彩红, 马凤仓, 姜洪焱, 等. 可降解下腔静脉滤器的生物力学性能及有限元分析[J]. 有色金属材料与工程, 2019, 40:20-26.
- [25] 高喜翔, 张 建, 谷涌泉, 等. 一种可自动变形腔静脉滤器的体内评价实验[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22:2215-2220.
- [26] Ho KM, Burrell M, Rao S, et al. Incidence and risk factors for fatal pulmonary embolism after major trauma: a nested cohort study[J]. Br J Anaesth, 2010, 105: 596-602.
- [27] Bahloul M, Chaari A, Dammak H, et al. Post-traumatic pulmonary embolism in the intensive care unit[J]. Ann Thorac Med, 2011, 6: 199-206.
- [28] Morales JP, Li X, Irony TZ, et al. Decision analysis of retrievable inferior vena cava filters in patients without pulmonary embolism [J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2013, 1: 376-384.
- [29] Konstantinides SV, Meyer G. The 2019 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. Eur Heart J, 2019, 40: 3453-3455.

(收稿日期:2020-11-26)

(本文编辑:边 佳)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址: www.keaipublishing.com/JIM

邮箱: j_intervent_med.@163.com