

## ·综述 General review·

## 生物可吸收血管内支架的现状

武珣璠, 汤超杰, 王 武

【摘要】 心脑血管疾病是全球常见的死亡原因, 经皮冠状动脉介入术是目前最有效手术方式之一, 血管内支架作为其重要治疗手段, 其临床疗效决定着患者远期预后。新一代生物可吸收支架在很大程度上解决了先前金属支架存在的血管急性闭塞与再狭窄等临床不良事件, 有望成为未来血管支架主力军, 但无论是可吸收金属支架, 包括铁基、镁基和锌基亦或是可吸收聚合物支架, 都或多或少存在降解速率、支架机械性能等方面的局限性, 所以尚未能完全克服远期血栓事件等不良预后的发生。本文总结 20 年来已出现的各种生物可吸收血管内支架, 同时从支架原理、特性、优缺点等角度出发对理想的生物可吸收支架进行展望, 为更新一代血管内支架的开发提供客观有效数据及参考建议。

【关键词】 生物可吸收支架; 血管内支架; 血管介入治疗

中图分类号: R743.3 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2023)-10-1040-010

**The current clinical application status of bioresorbable endovascular stents** WU Yufan, TANG Chaojie, WANG Wu. Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Affiliated Sixth People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: WANG Wu, E-mail: wangwangwu@hotmail.com

【Abstract】 Cardiovascular and cerebrovascular diseases are the common causes of the human death worldwide. Percutaneous coronary intervention (PCI) has been one of the most effective surgical methods. The endovascular stent implantation is an important therapeutic means, and its clinical efficacy determines the long-term prognosis of patients. The new generation of bioresorbable stents (BRSs) have largely resolved the occurrence of clinical adverse events due to the presence of previous metal stents, such as acute vascular occlusion, restenosis, etc. The BRSs are expected to become the main force of vascular stents in the future. However, whether the absorbable metal stents, including iron-based stents, magnesium-based stents and zinc-based stents, or the absorbable polymer stents, all of them have more or less limitations in the degradation rate, stent mechanical properties and other aspects. Therefore, the occurrence of poor prognosis such as long-term thrombotic events has not yet been fully overcome. This paper summarizes the various bioabsorbable endovascular stents that have emerged over the past 20 years, at the same time, the ideal BRSs are expected from the aspects of its principle, characteristics, advantages and disadvantages, etc. so as to provide objective and effective data and reference suggestions for developing a newer generation of endovascular stents in the future. (J Intervent Radiol, 2023, 32: 1040-1049)

【Key words】 bioresorbable stent; endovascular stent; vascular intervention

经皮冠状动脉介入治疗术 (percutaneous coronary intervention, PCI) 作为治疗血管类疾病的有效手段, 自诞生来历经四次技术革新 (图 1)。1977 年瑞士的 Andreas Gruntzig 率先行球囊成形术治疗人严重的冠脉狭窄, 从此拉开 PCI 的帷幕。1986 年金属裸支架 (bare metal stent, BMS) 首次成功植入人

冠状动脉, 一定程度上克服了球囊成形术导致的血管急性闭塞和再狭窄等不良事件, 被视为 PCI 的第二次革新<sup>[1]</sup>。1999 年诞生的药物洗脱金属支架 (drug-eluting stent, DES) 能有效地抑制新生内膜的增生, 明显降低了支架内再狭窄的发生率, 成为 PCI 的第三次革新; 但长期随访发现存在支架内皮化不

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2023.10.20

基金项目: 国家自然科学基金 (81771951), 上海市浦江人才 (2020PJ043)

作者单位: 200233 上海 上海交通大学附属第六人民医院放射介入科

通信作者: 王 武 E-mail: wangwangwu@hotmail.com

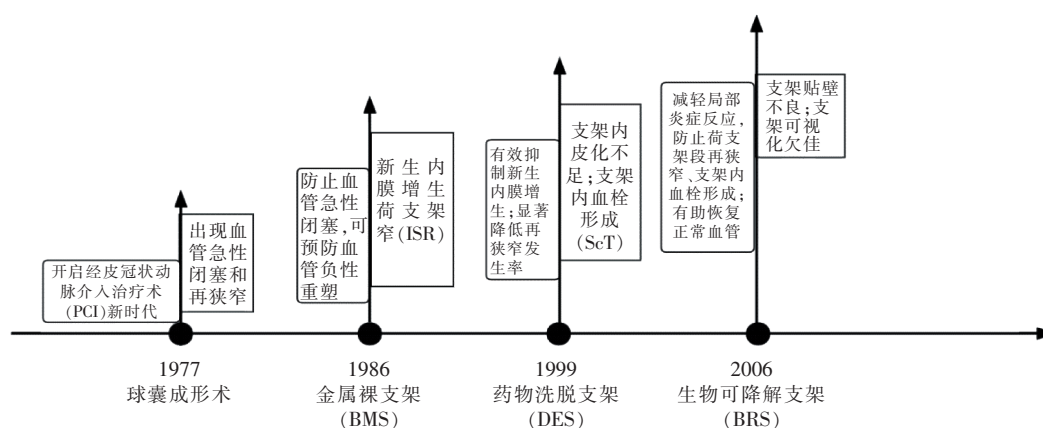


图 1 PCI 技术革新

完全与支架段血管异常的舒缩反应等现象,同时由于金属支架固有的不可吸收性引起的慢性炎症,最终可导致晚期和极晚期支架内血栓形成,以及血管的再狭窄甚至闭塞<sup>[2-4]</sup>。近些年来,随着科学技术和材料学的发展,以聚合物和(或)金属为原料制备的生物可吸收支架(bioresorbable stent, BRS)有望克服远期的再狭窄等不良事件,理论上讲其有助于恢复血管重塑,可使血管恢复至天然生理结构与功能,因此被视为 PCI 的第四次技术革新。

## 1 生物可吸收聚合物支架

作为最具前景的生物可吸收聚合物支架,其制造材料包括乳酸(lactide)、乙醇酸(glycolide)和己内酯(caprolactone)家族合成的聚合物(polymer)和共聚物(copolymer),例如聚 L-乳酸(poly-L-lactic acid, PLLA)、聚 D-乳酸(poly-D-lactic acid, PDLA)、聚 D、L-乳酸(poly-D, L-lactic acid, PDLLA)、聚 ε-己内酯(PCL)和酪氨酸聚碳酸酯聚合物(PTD-PC)等<sup>[5]</sup>。其中 PLLA 和 PCL 是最基本也是最常用的生物可吸收材料,其生物相容性良好,通过水解的方式以可控的速率在机体降解吸收,终产物无毒无害。生物可降解聚合物支架的载药与传统金属支架相同——抗增殖类免疫抑制剂及其衍生药物:西罗莫司、诺维莫司、依维莫司、紫杉醇和雷帕霉素相关衍生药物等,大量试验证实了其可以显著抑制新生内膜增殖并降低支架段再狭窄的发生率。该类支架的药物洗脱过程取决于载药的种类、数量及载药方式,例如支架表面刻槽,填入内含药物的聚合物小分子,亦或将一定比例的聚合物与药物混合物通过浸涂或喷涂法等涂布于支架表面,因此聚合物支架既是携带药物的载体,又是药物释放的平台。生物可降

解聚合物支架历经数年不断研发与改进,终于 2011 年雅培公司研发的 ABSORB 支架<sup>[6]</sup>横空出世,正式拉开了可吸收聚合物支架的帷幕,见表 1。

### 1.1 ABSORB BVS 支架

ABSORB BVS 支架是目前唯一开展了全球临床研究的球囊扩张式生物可吸收药物洗脱支架。早期 ABSORB 支架为桥接式失相锯齿形环箍,改进后的 ABSORB 支架主要有以下优势:①桥接式同相锯齿形环箍,提供了更均匀的血管壁支撑力和药物输送。②改进的制造工艺导致聚合物的体内吸收速度降低,从而在更长时间周期内保持支架的机械完整性,有利于病变血管的正向重塑<sup>[7-8]</sup>。动物实验发现体内支架质量随着时间而减少:12 个月时减少了 30%,18 个月时减少了 60%,在 24 个月时支架完全吸收,整个吸收过程从乳酸单元间的酯键水解开始,使 PLLA 和 PDLLA 中的长链逐渐缩短,乳酸在乳酸脱氢酶的作用下转变成丙酮酸,进入线粒体通过 Krebs 循环,最后生成二氧化碳和水<sup>[9]</sup>。

自 2008 年起开展的前瞻性、开放性的 ABSORB Cohort A 试验和多中心单臂 ABSORB Cohort B 试验均取得了良好的临床效果,于是 ABSORB 支架在 2011 年取得 CE 认证,进入欧洲市场。2015 年在 ABSORB III 试验后,取得美国食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,广泛应用于临床<sup>[23]</sup>。然而为期 3 年的 ABSORB II 试验发现 ABSORB BVS 组的器械导向复合型终点(包括心源性死亡、靶血管心肌梗死和临床指征的靶病变血运重建)发生概率显著高于 DES 组,且晚期管腔狭窄发生率高<sup>[24]</sup>。2017 年的 Meta 分析收集了 7 项 ABSORB 支架临床试验,数据分析表明,在过去 2 年

表 1 代表性生物可吸收聚合物支架概况

支架名称和出处	主材料	涂层材料	载药和剂量	支架厚度(μm)	完全吸收时间(月)	支架的优势	现况	临床前试验/动物试验	临床应用结果
ABSORB BVS <sup>[29]</sup> (Abbott Vascular, Santa Clara, California, USA)	PLLA	PDLLA	依维莫司; 100 μg/mm <sup>2</sup>	157	36~42	首个经过 CE、FDA 和 PDMA 认证的生物可吸收支架	2011 年 CE 认证, 2016 年 FDA 认证, 2017 年召回停止使用	将 BVS 植入猪冠脉中, 28 d 时支架几乎完全被新生内膜覆盖; 植入后 4 年尽管支架完全吸收, 但荷血管段未见明显内皮化	ABSORB Cohort A 试验, 证实了 ABSORB BVS 1.0 临床安全性和可行性, 表现出可接受的晚期支架较低程度的内膜增生和支架段狭窄 ABSORB Cohort B 试验, 改良后 BVS 1.1 显著改善了支架植入的效果, 长达 5 年内未出现支架内血栓事件 ABSORB III 试验, BVS 表现出与 DES 相当的临床效果 ABSORB II 试验, 首个长达 3 年的临床随访。其临床相关不良事件(如心源性死亡和靶向血管重建等)和晚期管腔狭窄要高于 DES 亚洲范围内, 分别进行 ABSORB Japan 试验和 ABSORB China 试验。前者发现 BVS 极晚期支架内血栓事件发生率高于 DES; 后者长达 1 年的随访中证实了 BVS 的非劣效性 ABSORB IV 试验, 证实遵循“PSP”优化技术, BVS 的临床疗效有所改善
DESolve <sup>[1041]</sup> (Elixir Medical Corp., Milpitas, CA, USA)	PLLA	PLLA	诺维莫司; 150~200 μg/mm	12~24	12~24	独特“自我矫正”特性; “TRANS-FORM”球囊输送系统	2014, 2015 和 2016 年 CE 认证	—	DESolve Nx 试验, 首次植入 6 个月, 便观察到血管管腔的扩大, 保证至少 2 年的临床疗效和安全性 DESolve Cx 试验, 为期 1 年未发生支架内血栓等临床不良事件
ART <sup>[11-12]</sup> (Arterial Remodeling Tech., France)	PDLLA	—	—	170	18~24	“程序性吸收模式”, 即固定第 3 个月开始吸收, 12 个月吸收完成	2015 年 CE 认证	ART-BRS 植入猪冠脉, 早期 3~6 个月便出现正向血管重塑; 3 年随访时间, 临床表现、机械性能与同期 BMS 相当	FIM-ARTDIVA 试验, 显示 ART 在 18 个月内可完全吸收, 且无心肌梗死或卒中等不良事件发生
Fantom <sup>[5]</sup> (Reva Medical Inc., San Diego, CA, USA)	PTD-PC	—	西罗莫司; 1.97 μg/mm <sup>2</sup>	125	36	碘浸渍技术提高可视化	2017 年 CE 认证	—	FANTOM II 试验, 6 个月内, Fantom 支架的主要心血管不良事件(MACE)发生率极低(2.8%) <sup>[5]</sup>
MeRes 100 <sup>[1345]</sup> (Meril Life)	PLLA	PDLLA	西罗莫司; 1.25 μg/mm <sup>2</sup>	175	24~36	最薄可吸收聚合物支架、高分子量(200~220kDa)	2019 年 CE 认证	MeRes100 植入猪冠脉 2 年期间, 无支架回缩, 良好的抑制新生内膜增生和低炎症反应	MeRes-1 试验, 证实其植入后 2 年可维持病变血管通畅, 在 3 年无晚期支架血栓事件发生 MeRes-1 Extend 试验证实, 2 年随访 MACE 发生率极低(1.61%); 6 个月时荷支架段 LLL 率低于 DESolve 150, Fantom 和 Magmaris 支架, 可比拟西罗莫司 DES
IDEALTM Biostent <sup>[11]</sup> (Xenogenics Corp., Canton, MA, USA)	聚水杨酸盐	水杨酸	西罗莫司; —	100	9~12	吸收物质水杨酸盐潜在抗炎和抗血小板特性, 有效预防再狭窄并促进血管愈合	临床试验阶段	—	WHISPER 试验, 发现支架抑制内膜增生效果不明显, 晚期管腔狭窄严重
Mirage <sup>[1216]</sup> (Biotronik, Berlin, Germany)	PLLA	—	西罗莫司; 9.0 μg/mm	125~150	14	微纤维工艺, 显著提高 PLLA 的机械性能	临床试验阶段	Mirage 支架植入猪冠脉, 在 6 个月随访期间, 无再狭窄情况发生, 支架短期内良好的生物相容性	MIRAGE 试验, 12 个月时, Mirage 荷支架段晚期管腔丢失和直径狭窄程度高于 ABSORB, 但两者临床不良事件(如心源性死亡、靶向血运重建等)发生率相当

续

表 1 代表性生物可吸收聚合物支架概况

支架名称和出处	主材料	涂层材料	载药和剂量	支架厚度(μm)	完全吸收时间(月)	支架的优势	现况	临床前试验/动物试验	临床应用结果
FORTITUDE <sup>[17-18]</sup> (Amaranth Medical)	UHMW-PLLA	PDLLA	西罗莫司; 96 μg/cm <sup>2</sup>	150	12~24	超高分子量(100~120 kDa);X 线完全下完全可视	临床试验阶段	猪冠脉内观察到,与 ABSORB BVS 相比,FORTITUDE 支架更易断裂;更低的晚期支架回缩率;两者相当的血管愈合和炎症反应	MEND- I 和 II 试验,2 年随访期内没有支架内再狭窄和血栓形成,证实 FORTITUDE 支架良好的临床安全性
APTITUDE <sup>[19]</sup> (Amaranth Medical)	UHMW-PLLA	PDLLA	西罗莫司; 96 μg/cm <sup>2</sup>	115	12~24	骨架采用非结晶型 PLLA 材料,灵活性更好	临床试验阶段	-	RENASCENT- II 试验,9 个月内未观察到支架内血栓形成和再狭窄等不良事件,支架内皮化程度良好
Firesorb <sup>[20]</sup> (MicroPort)	PLLA	PDLLA	西罗莫司; 4 μg/mm	100~125	36	仅一侧支架梁表面载药,降低总载药量,避免体内长期残留大量药物	三期临床中	-	FUTURE- II ,1 年的随访显示 Firesorb 支架和钴铬金属支架临床疗效相似
NeoVas <sup>[21]</sup> (Lepu Medical Technology)	PLLA	PDLLA	西罗莫司; 15.3 μg/mm	170	36	国内首款上市的 BRS	2019 年 NMPA 审批上市	-	为期 1 年与钴铬药物洗脱支架(CoCr-EES)的随机对照试验,两组临床结果相似,但 NeoVas 支架的内皮化程度更好,支柱错位率更低
XINSORB <sup>[22]</sup> (HuaAn Biotechnology)	PLLA	PDLLA+ PLLA	西罗莫司; 12μg/mm	160	24~36	我国首个自主研发的 BRS	2020 年经 NMPA 审批上市	在猪冠脉模型中,与 EXCEL 支架相比,两者相当的急性支架回缩程度;无急性支架错位情况发生 <sup>[11]</sup>	长达 5 年的随访提示,XINSORB 支架的 TLF 发生率可以接受,并且血栓形成率很低,展现出令人满意的长期临床疗效

poly-L-lacticacid, PLLA,聚左旋乳酸;poly-D,L-lacticacid, PDLLA,聚右-左旋乳酸;poly-tyrosine-derived polycarbonate, PTD-PCA,去氨基酸酪氨酸-聚碳酸酯;National Medical Products Administration, NMPA,中国国家药品监督管理局;European Conformity, CE,欧盟;ultra-high molecular weight, UHMW,高分子;Food and Drug Administration, FDA,美国食品和药品管理局;Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PDMA,日本医药品与医疗器械综合机构;major adverse cardiovascular events, MACE,主要心血管不良事件

的随访中相比于传统药物洗脱支架,该款支架后期临床并发症过高<sup>[25]</sup>。虽然随后的 ABSORB IV 试验<sup>[26]</sup>改进了支架释放方式,但经评估后,该支架仍存在一定的安全问题,于 2017 年撤出全球市场。

## 1.2 DESolve 支架

DESolve 支架是继 ABSORB BVS 支架之后,第二款获得 CE 认证上市型生物可吸收聚合物支架。与上述 ABSORB BVS 支架相比,该支架的吸收时间更短(<2 年)且安全压力阈值更高,具有自身独特的“自我矫正”特性,可避免支架错位或贴壁不良等现象<sup>[27]</sup>。2015 年开展的为期 2 年的 DESolve Nx 试验表明,该支架能有效地抑制新生内膜增生和高效率的内皮覆盖率<sup>[10]</sup>。目前最新一代 DESolve 支架提高了可视化程度,预安装在专用球囊(TRASFORMTM)上,可避免植入过程中血管边缘剥离和过度损伤,围绕该款支架正在开展多中心 DESolve NXT BRS 临床试验<sup>[12]</sup>。

## 1.3 Fantom 支架

Fantom 支架是一款含碘的可视化可吸收血管支架,该款支架可通过 CT(computed tomography)等非侵入性手段对支架在体内动态降解吸收过程进行定期追踪随访监测。主干材料包括低分子量的碘化双酚和聚乳酸低聚物,其径向压缩强度可达 0.22 N/mm,血管急性回缩发生率极低。为期 6 个月的 Fantom II 试验<sup>[5]</sup>证实了其良好的临床疗效与安全性。该支架以高度可视化为亮点,于 2017 年取得 CE 认证,在欧洲临床应用。

## 1.4 MeRes 100 支架

MeRes 100 支架是最新一代取得 CE 认证的目前市场上最薄的生物可吸收支架,厚度仅为 100 μm,2~3 年内完全吸收。该款支架有着独特的杂合式网孔设计(开、闭环相结合)<sup>[12]</sup>。先后进行了 MeRes-1 和 MeRes-1 Extend 试验<sup>[15]</sup>,充分证实了 MeRes 100 支架的临床可靠性和安全性。

### 1.5 NeoVas™ 支架

NeoVas™ 是我国自主研发的一款生物可吸收支架,鉴于首次人体试验(first-in-man, FIM)取得了不错的试验结果,随后的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)试验<sup>[21]</sup>证实该支架有着与传统钴铬合金依维莫司药物洗脱支架(CoCr-EES)相似的临床效果,于 2019 年成为国内首个国家食品药品监督管理局批准的医用可吸收支架。

### 1.6 XINSORB 支架

XINSORB 是我国首个自主研发的生物可吸收支架。2012 年开展的临床前试验,结果表明该支架性能与 DES 无显著差异<sup>[12]</sup>。随后长达 5 年的临床随访中,主要终点靶病变失败率(target lesion failure, TLF)为 13.3%,主要不良心血管事件发生率(major adverse cardiovascular, MACE)为 16.7%<sup>[22]</sup>,证实了 XINSORB 支架长期良好预后。

对于生物可吸收聚合物支架来讲,即便使用了相同的材料,但不同的制作工艺生产出不同分子量聚合物材料,最终的性能也千差万别。正如,Onuma 等<sup>[8]</sup>发现高分子质量(321 kDa)PLLA 涂层支架在体内耐受性更好,局部释放药物效能更高,而低分子量( $\approx 80$  kDa)PLLA 涂层支架更易诱发剧烈的炎症内膜反应。目前来看,市场上可吸收聚合物支架具有诸多优势,但也存在一些不可忽视的缺点:①吸收过程中产生代谢性酸性物质,易引起机体局部炎症反应;②绝大多数可吸收支架可视化程度不高,不利于手术植入定位和后期无创性随访。目前市场中 Reva, ReZolve, ReZolve 2 和 Fantom 支架中混合碘元素,不仅在植入过程中可实时观察支架扩张状态,也实现了对支架吸收行为的动态检测;③机械性能远不及金属支架,如 PLLA 等材料的拉伸强度在 45~70 MPa 之间,而钴铬合金可达到 1 499 MPa,因此聚合物支架径向强度较弱,同时后期支架逐渐吸收,导致晚期支架回缩十分明显,可能导致血管内再狭窄,影响血管正向重塑。与此同时,可媲美传统金属支架的可吸收金属支架逐渐崭露头角,其优越的“表面吸收”模式,避免了聚合物支架的“整体吸收”模式导致的血管基质再生不良、血管再狭窄等问题。

## 2 生物可吸收金属支架

可吸收金属作为医学植入物相关记载可追溯至 17 世纪,但直到 21 世纪初才开始应用于心血管疾病的治疗。纯铁是首个进行试验的材料,到如今

镁基、铁基和锌基合金支架层出不穷,大量动物和临床试验有效地证明了可吸收金属支架在体内的生物安全性和良好的临床疗效。目前主要使用铁、镁、锌以及它们和稀有元素构成的合金作为可吸收金属支架材料,见表 2。

### 2.1 铁基合金支架

铁作为人体内必须的微量元素,是参与体内新陈代谢最重要的辅因子,也是大脑中含量最丰富的过渡金属元素。与镁、锌等金属元素相比,纯铁有着优越的柔韧性和延展性,但体内降解吸收速度十分缓慢,带来一定困扰<sup>[28]</sup>。2003 年,Peuster 等<sup>[29]</sup>首次将 NOR-1( $>99.8\%$  铁)支架植入兔降主动脉,术后 6~18 个月的随访证实了纯铁支架植入体内的安全性和可行性,但纯铁支架存在吸收周期过长、低清除率和大量吸收产物体内堆积等局限性。尽管随后研制出 Fe35Mn 支架和 NIS 支架(含 0.074% 氮的注氮铁支架)分别改善了支架的磁化率和径向支撑力,但铁基支架吸收速率缓慢仍是一大难题。目前,IBS 支架是全球首个商业化的生物可吸收铁基支架,IBS 支架由三层结构组成:载药层、纳米金属锌颗粒和注氮铁平台,亮点是超薄的支架设计(70  $\mu\text{m}$ )。Zheng 等<sup>[30]</sup>将 IBS 与传统钴铬合金依维莫司药物洗脱支架(CoCr-EES)植入猪冠脉中,进行了长达 7 年的随访,证实了 IBS 及其降解产物的长期安全性,同时说明降解产物似乎通过淋巴系统排出体外。临床应用方面,Sun 等<sup>[31]</sup>将 IBS 用于治疗 1 例 80 岁患有胫腓动脉(TA)闭塞的患者。这是 IBS 植入胫后-腓动脉首例报道,为未来下肢血管疾病的治疗提供了新思路。目前关于铁基合金支架体内试验报道过少,其临床价值尚待进一步证实。

### 2.2 镁基合金支架

镁离子作为人体内第四大最常见的阳离子,参与体内 300 多种酶的合成,是体内不可或缺的重要成分。基于金属镁的抗凝作用,并能够抑制内皮素-1 诱导的血管舒缩运动和促进内皮细胞增殖及抑制平滑肌细胞增殖的特性,2003 年 Cockerill 等<sup>[32]</sup>首次对镁合金支架 AE21 开展体内外试验,发现该支架良好的生物相容性,但存在吸收速度过快和血管内膜过度增生等缺陷。

AMS-I 是第一代生物可吸收金属镁支架,2007 年开展的 PROGRESS AMS 试验<sup>[33]</sup>充分肯定了该支架的安全性,及有助于恢复病变部位血管正常舒缩功能等优势,但其吸收速率过快容易导致再狭窄。

表 2 可吸收金属支架的概况

支架类型	支架名称和出处	主材料	涂层	载药	支架厚度(μm)	吸收时间(月)	现况	前临床试验/动物试验	临床试验
镁基支架	AMS 系列(Biotronik, Berlin, Germany)	镁和铝及稀土元素铈、锆、钕	—	—	165	<4	研发终止	植入猪冠脉,支架抑制平滑肌生长,同时快速内皮化	PROGRESS 试验,发现晚期再狭窄和 TLR 发生率极高
	DREAM-1G (Biotronik, Berlin, Germany)	镁和铝及稀土元素铈、锆、钕	聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (PLGA)	紫杉醇; 7.4 μg/cm <sup>2</sup>	120	9~12	临床试验	—	BIOSOLVE-I, 3 年随访 TLF 发生率仅 4%, 未见心源性死亡或支架内血栓形成
	DREAM-2G/Magmaris(Biotronik, Berlin, Germany)	镁和铝及稀土元素铈、锆、钕	PLLA	西罗莫司; 1.4 μg/mm <sup>2</sup>	99~150	9~12	2016 年获 CE 认证	—	BIOSOLVE-II, BIOSOLVE-III 和 BIOSOLVE-IV 试验均证实了 Magmaris 支架短、中和长期优越的临床疗效
	JDBM 支架	镁及钕、锌、锆、锰、硅、铜和铁	—	—	150	4	前临床试验	植入兔颈动脉模型, 28 天完成内皮化, 4 个月完全吸收; 钼靶摄影, 观察镁动态吸收; 1 年仅轻微炎症反应	—
	PLGA-APTES-MgZnYNd 支架	镁、锌和钕	交联 3-氨丙基三甲氧基硅烷 (APTES) 与聚乳酸-羟基乙酸 (PLGA)	西罗莫司; 140 μg/cm <sup>2</sup>	150~180	>6	前临床试验	植入猪冠脉, 展现出极佳的生物相容性, 3 个月完整内皮化, 6 个月时无血栓、再狭窄等不良事件	—
铁基支架	NOR-1 支架	>99.8% 铁	—	无	—	>12	前临床试验	体内 6~18 个月内观察到良好的生物相容性, 但吸收速率太慢	—
	Fe35Mn 支架	35.3% 锰, 0.04% 碳, <0.006% 硅, <0.005% 氮, <0.224% 氧铁合金	—	无	—	>12	前临床试验	植入小鼠血管, 9 个月未观察到降解迹象	—
	NIS 支架	含 0.074% 氮的注氮铁支架	—	—	—	>36	—	植入猪冠脉, 53 个月的随访未发现组织和脏器异常病理改变	—
	IBS(Lifetech Scientific Co., Ltd.)	含 0.074% 氮的注氮铁支架	镀锌+PDLLA	雷帕霉素涂层; 235 μg/cm <sup>2</sup>	70	48~60	前临床试验	猪冠脉中, IBS 内皮化程度好, 炎症反应小以及可接受的吸收速率	2022 年, IBS 成功治疗首位胚胎动脉闭塞患者
锌基支架	纯锌支架	金属锌	无	无	165	>6	前临床试验	Yang 等首次植入兔子腹主动脉, 1 年内表现出良好生物相容性, 具有一定的发展前景	—

随后调整各金属成分比例、支架的结构和表面涂层抗增殖药物等相继研发出 AMS 系列、DREAM-1G、DREAM-2G 和 DREAM-3G 支架。其中 DREAM-2G (又称 Magmaris 支架) 于 2016 年成为首个获得 CE 认证的生物可吸收金属支架<sup>[34-36]</sup>。通过系列 BIOSOLVE 试验充分证明了 DREAM-2G 长期可靠的生物安全性<sup>[34]</sup>。最新一代 DREAM-3G 在载药和支架设计方面不断改进, 支架更薄, 仅 99~150 μm, 12 个月内完全吸收, 目前正在进行临床试验中<sup>[37]</sup>。

近些年来, 国内镁基可吸收支架的研究也取得不错的进展, 例如上海交通大学丁文江院士团队自主研

发的交大镁合金支架(JDBM), 植入正常兔颈动脉, 进行长达 20 个月的随访研究发现 JDBM 支架在 28 d 内迅速完成内皮化, 这项长期的结果进一步肯定了 JDBM 支架作为可吸收金属支架的生物安全性和可行性<sup>[38]</sup>; 同时改良的 JDBM 覆膜支架进行兔侧壁动脉瘤的治疗, 取得了令人满意的效果<sup>[39]</sup>。Liu 等<sup>[40]</sup>研发了 PLGA-APTES-MgZnYNd[poly(lactic-co-glycolic acid)-(3-aminopropyl)trimethoxysilane-MgZnYNd] 支架, 为期 6 个月的试验发现内皮化达到 75%, 支架机械强度完整性维持超过 6 个月, 充分证实了该支架良好的生物相容性和安全性。

### 2.3 锌基合金支架

金属锌作为人体必需的微量元素参与调节许多生理活动,相关研究表明,锌具有抗动脉粥样硬化的潜在作用,通过介导凋亡相关信号通路,维持血管内皮的完整性。Bowen 等<sup>[41]</sup>首次对金属锌体内吸收过程进行研究,其结果显示锌吸收速率可达到  $10\sim 20\ \mu\text{m}/\text{y}$ ,几乎接近于理想的生物可吸收材料的标准( $20\ \mu\text{m}/\text{y}$ )。Yang 等<sup>[42]</sup>将纯锌支架植入兔子腹主动脉,为期 12 个月的动物试验发现纯锌支架前 6 个月可以保持机械支撑的完整性,12 个月时支架吸收过半,未出现炎症反应和明显的内膜增生,说了锌在体内良好的吸收行为和可靠的生物相容性。有研究者将不同比例的锌铁合金材料植入大鼠的皮下和股骨组织中,结果发现该合金在体内表现出均匀地吸收模式,有利于维持机械完整性,可显著提高内皮细胞的生存率和抑制平滑肌细胞,进而促进血管重塑。目前,锌作为第三代可吸收金属支架材料,基于其理想的体内降解吸收行为,可调控的机械强度和令人满意的生物相容性,有望成为未来可吸收金属支架的主力材料。

## 3 理想的 BRS

### 3.1 BRS 与血管重塑

支架植入后的血管修复过程,涉及血栓形成、炎症、细胞增殖和迁移等一系列生理反应。支架内皮化延迟或不完全都会引起支架内血栓形成和支架段再狭窄(in-stent restenosis, ISR)甚至闭塞,而邻近病变部位内皮细胞的迁移、增殖和内皮祖细胞归巢黏附和定向分化是荷支架段血管内皮化的关键。此处不得不提到“血管重塑(vascular remodeling)”这一适应性生理反应,即当血管受到微环境如血流量和剪切应力等变化后,针对其结构和功能进行相应调整,以尽可能维持正常的剪切应力、壁张力和血流量。而支架植入后的血管重塑,尤

其是负性重塑与血管内再狭窄的发生密不可分<sup>[43]</sup>。重塑类型通常用重构指数(remodeling ratio, RR)来判断,即病变处血管的外管壁面积与邻近正常血管的外管壁面积比值。若  $RR > 1.05$ ,称为正性重塑(positive remodeling);  $RR < 0.95$ ,为负性重塑(negative remodeling)<sup>[44]</sup>。其中血管中膜血管平滑肌细胞(VSMCs)异常增殖、迁移和复杂的表型转换是血管负性重塑的主要原因。

支架植入后血管重塑的时间周期是有规律可循的,前 3 个月属于血管组织结构重建时期,第 1 个月进行血管正性重塑,3~6 个月属于血管恢复期,存在正负性重塑,决定远期预后;术后 12 个月血管重塑完成。对于 BRS 而言,至少前 6 个月维持其机械完整性,以提供足够的径向支撑力,6~12 个月期间,最好第 9 个月开始以非常缓慢的速度在体内降解吸收,最终在 12~24 个月时完全吸收(见图 2)。目前市场上支架载药均为雷帕霉素及其衍生物,抑制平滑肌细胞的增殖,进而抑制内膜增生,预防 ISR;但同时抑制了内皮细胞,这是血管内皮修复延迟的主要原因,再者过早完全地释放药物也极易出现晚期支架内血栓(late stent thrombosis, LST)的形成。数十年来很多学者积极探索既能抑制平滑肌细胞增殖,又能促进内皮细胞的支架载药,联合载药和/或纳米材料技术近些年来取得了一些成果<sup>[45]</sup>,但仍局限于动物试验。而我国中药提倡内外平衡,如三七总皂苷<sup>[46]</sup>具有修复和促进内皮细胞,抑制平滑肌细胞增殖及抗炎反应等功效,无疑为新型支架的载药提供新的思路。

### 3.2 理想的 BRS 相关因素

理想的 BRS 主要与以下 8 个因素密切相关(见图 3)。首先 BRS 材料的生物相容性尤为重要,包括体外实验评估 BRS 材料本身和吸收产物的细胞毒性、血液相容性、诱变/致癌及细胞生物功能等。其次是 BRS 的机械强度,必须满足正常血管的舒缩

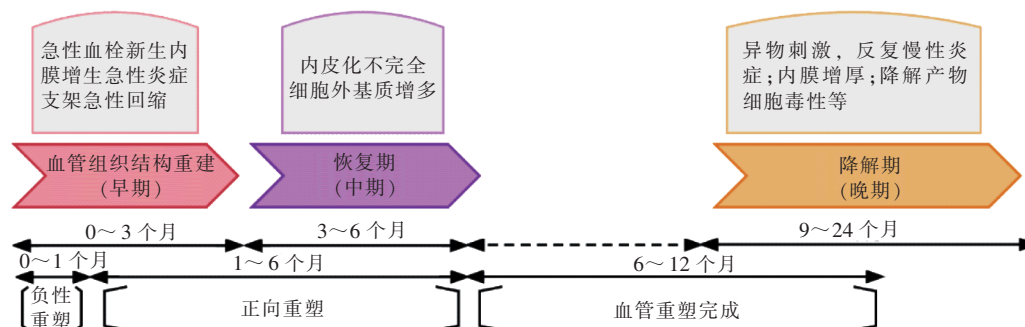


图 2 支架术后血管重塑过程示意图

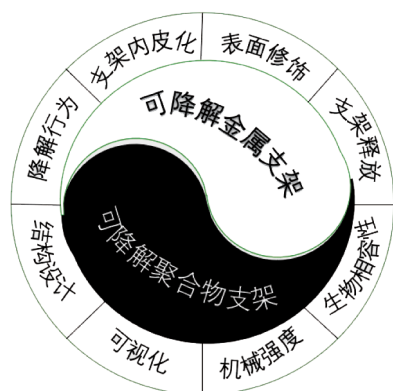


图3 理想 BRS 的基本要素

功能,其结构设计同样重要,不同的血管路径需要匹配不同结构的 BRS。再者就是 BRS 释放方式,自膨式相对于球囊扩张式而言,靶血管的损伤小,进而引起负性重塑的概率降低。目前所有 BRS 的材料需要表面修饰促进早期内皮化,早期内皮化程度高可以避免内膜过度增生和再狭窄等问题。支架表面修饰改性目前常见的有金属支架药物涂层、表面覆载药生物薄膜及支架定向凹槽内填充药物,但无论何种技术,均存在药物释放过快过早这一难题,因此支架药物的释放是值得进一步研究的课题。当然 BRS 的吸收过程需要与血管重塑相匹配,至少 6~12 个月开始吸收,24 个月完成吸收。最后 BRS 的可视化也不可忽视,绝大多数可吸收支架可视化程度不高,不利于手术植入定位和无创性随访,尤其是磁共振成像随访。

### 3.3 BRS 的发展

BRS 最突出的优势在于具有恢复血管正常结构和生理功能的潜力,在完成预防血管负性重构和释放药物等功能后自动吸收消失。与金属支架相比,可吸收聚合物支架顺应性更高,潜在消除慢性炎症反应,帮助血管正性重塑。再者,BRS 可以钝化易损斑块,同时预防新发动脉粥样硬化<sup>[47]</sup>。BRS 也有利于后续治疗,有望缩短患者“双抗”治疗周期。但是,BRS 仍存在一些亟待解决的难题,譬如与金属支架相比较,其厚度较大,干扰血流动力学平衡,不利于植入和早期内皮化进程。可喜的是越来越多的新型和改良后的生物可吸收支架不断涌现,包括采用新颖的制造技术、全新吸收材料和优化的表面修饰,如 3D 打印(three dimensional printing)生物可吸收支架,其优点在于个性化快速定制相应的血管支架,一次成型,极大地节约了材料和时间<sup>[48-49]</sup>。相信在不久的将来,随着科学技术的改进和提高,3D 打印生物可吸收支架有望成为临床血管内支架的主力军。

### [参考文献]

- [1] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 1994, 331: 489-495.
- [2] Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT, et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48: 2584-2591.
- [3] Finn AV, Nakazawa G, Joner M, et al. Vascular responses to drug eluting stents; importance of delayed healing[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27: 1500-1510.
- [4] Sousa JE, Costa MA, Abizaid A, et al. Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries[J]. Circulation, 2001, 103: 192-195.
- [5] Hu T, Yang C, Lin S, et al. Biodegradable stents for coronary artery disease treatment: recent advances and future perspectives [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2018, 91: 163-178.
- [6] 吴铁喆,葛均波.从 ABSORB 系列研究看生物可吸收支架现状和未来之路[J].老年医学与保健,2018,24:97-100.
- [7] 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.
- [8] Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization[J]. Circulation, 2011, 123: 779-797.
- [9] Onuma Y, Serruys PW, Perkins LE, et al. Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2,3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial[J]. Circulation, 2010, 122: 2288-2300.
- [10] Abizaid A, Costa RA, Schofer J, et al. Serial multimodality imaging and 2-year clinical outcomes of the novel DESolve novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system for the treatment of single de novo coronary lesions[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9: 565-574.
- [11] Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, et al. Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions[J]. Nat Rev Cardiol, 2019, 16: 286-304.
- [12] Im SH, Im DH, Park SJ, et al. Current status and future direction of metallic and polymeric materials for advanced vascular stents [J]. Prog Mater Sci, 2022, 126: 100922.
- [13] Gasior P, Cheng Y, Xia J, et al. Two-year longitudinal evaluation of a second-generation thin-strut sirolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold with hybrid cell design in porcine coronary arteries[J]. Cardiol J, 2020, 27: 115-125.
- [14] Seth A, Onuma Y, Chandra P, et al. Three-year clinical and two-year multimodality imaging outcomes of a thin-strut sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: MeRes-1 trial[J]. Euro-

- Intervention, 2019, 15: 607-614.
- [15] Abizaid A, Kedev S, Ali RBM, et al. Imaging and 2-year clinical outcomes of thin strut sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: the MeRes-I extend trial[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2021, 98: 1102-1110.
  - [16] Costa RA, Liew HB, Abizaid A, et al. TCT-546 6-month angiographic results of the novel MIRAGE microfiber sirolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a quantitative coronary angiography analysis from the prospective, randomized MIRAGE clinical trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66: B223.
  - [17] Cheng Y, Gasior P, Shibuya M, et al. Comparative characterization of biomechanical behavior and healing profile of a novel ultra-high-molecular-weight amorphous poly-L-lactic acid sirolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold[J]. Circ Cardiovasc Interv, 2016, 9: e004253.
  - [18] Regazzoli D, Leone PP, Colombo A, et al. New generation bioresorbable scaffold technologies: an update on novel devices and clinical results[J]. J Thorac Dis, 2017, 9: S979-S985.
  - [19] Chieffo A, Khawaja SA, Latib A, et al. First-in-human evaluation of a novel sirolimus-eluting ultra-high molecular weight APTITUDE bioresorbable scaffold: 9- and 24-month imaging and clinical results of the RENASCENT II trial[J]. EuroIntervention, 2020, 16: e133-e140.
  - [20] Song L, Xu B, Chen Y, et al. Thinner strut sirolimus-eluting BRS versus EES in patients with coronary artery disease: FUTURE-II trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14: 1450-1462.
  - [21] Han Y, Xu B, Fu G, et al. A randomized trial comparing the NeoVas sirolimus-eluting bioresorbable scaffold and metallic everolimus-eluting stents[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11: 260-272.
  - [22] Wu Y, Yin J, Chen J, et al. Final report of the 5-year clinical outcomes of the XINSORB bioresorbable sirolimus-eluting scaffold in the treatment of single de novo coronary lesions in a first-in-human study[J]. Ann Transl Med, 2020, 8: 1162.
  - [23] Kereiakes DJ, Ellis SG, Popma JJ, et al. Evaluation of a fully bioresorbable vascular scaffold in patients with coronary artery disease: design of and rationale for the ABSORB III randomized trial[J]. Am Heart J, 2015, 170: 641-651.
  - [24] Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3-year, randomized, controlled, single-blind, multicentre clinical trial[J]. Lancet, 2016, 388: 2479-2491.
  - [25] Ali ZA, Serruys PW, Kimura T, et al. 2-year outcomes with the Absorb bioresorbable scaffold for treatment of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of seven randomised trials with an individual patient data substudy[J]. Lancet, 2017, 390: 760-772.
  - [26] Stone GW, Ellis SG, Gori T, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial[J]. Lancet, 2018, 392: 1530-1540.
  - [27] Nef HM, Wiebe J, Foin N, et al. A new novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold: present status and future clinical perspectives[J]. Int J Cardiol, 2017, 227: 127-133.
  - [28] Su Y, Fu J, Lee W, et al. Improved mechanical, degradation, and biological performances of Zn-Fe alloys as bioresorbable implants[J]. Bioact Mater, 2022, 17: 334-343.
  - [29] Peuster M, Wohlsein P, Brüggemann M, et al. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal—results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits[J]. Heart, 2001, 86: 563-569.
  - [30] Zheng JF, Xi ZW, Li Y, et al. Long-term safety and absorption assessment of a novel bioresorbable nitrided Iron scaffold in porcine coronary artery[J]. Bioact Mater, 2022, 17: 496-505.
  - [31] Sun G, Guo W, Zhang H, et al. A novel iron-bioresorbable sirolimus-eluting scaffold device for infrapopliteal artery disease[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2022, 15: e57-e59.
  - [32] Cockerill I, See CW, Young ML, et al. Designing better cardiovascular stent materials: a learning curve[J]. Adv Funct Mater, 2021, 31: 2005361.
  - [33] 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.
  - [34] Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de-novo coronary artery lesions (BIOSOLVE-II): 6-month results of a prospective, multicenter, non-randomised, first-in-man trial[J]. Lancet, 2016, 387: 31-39.
  - [35] Haude M, Ince H, Toelg R, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: three-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial[J]. EuroIntervention, 2020, 15: e1375-e1382.
  - [36] Haude M, Ince H, Abizaid A, et al. Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial[J]. Eur Heart J, 2016, 37: 2701-2709.
  - [37] Raber L, Ueki Y. Bioresorbable scaffolds: unfilled prophecies[J]. Circulation, 2019, 140: 1917-1920.
  - [38] Zhang J, Li H, Wang W, et al. The degradation and transport mechanism of a Mg-Nd-Zn-Zr stent in rabbit common carotid artery: a 20-month study[J]. Acta Biomater, 2018, 69: 372-384.
  - [39] 王武, 程英升, 李永东. 可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤可行性研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 151-154.
  - [40] Liu J, Zheng B, Wang P, et al. Enhanced in vitro and in vivo performance of Mg-Zn-Y-Nd alloy achieved with APTES pretreatment for drug-eluting vascular stent application[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8: 17842-17858.
  - [41] Bowen PK, Shearier ER, Zhao S, et al. Biodegradable metals for cardiovascular stents: from clinical concerns to recent Zn-Alloys[J]. Adv Health Mater, 2016, 5: 1121-1140.

- [42] Yang H, Wang C, Liu C, et al. Evolution of the degradation mechanism of pure Zinc stent in the one-year study of rabbit abdominal aorta model[J]. Biomaterials, 2017, 145: 92-105.
- [43] Chaabane C, Otsuka F, Virmani R, et al. Biological responses in stented arteries[J]. Cardiovasc Res, 2013, 99: 353-363.
- [44] 中华医学会放射学分会 MR 学组. 颅内 MR 血管壁成像技术与应用中国专家共识[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53:15.
- [45] Wang R, Lu J, Yin J, et al. A TEMPOL and rapamycin loaded nanofiber-covered stent favors endothelialization and mitigates neointimal hyperplasia and local inflammation[J]. Bioact Mater, 2022, 19: 666-677.
- [46] Yang F, Ma Q, Matsabisa MG, et al. Panax notoginseng for cerebral ischemia: a systematic review[J]. Am J Chin Med, 2020, 48: 1331-1351.
- [47] Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, et al. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future[J]. Eur Heart J, 2014, 35: 765-776.
- [48] Lee SJ, Jo HH, Lim KS, et al. Heparin coating on 3D printed poly (L-lactic acid) biodegradable cardiovascular stent via mild surface modification approach for coronary artery implantation[J]. Chem Eng J, 2019, 378, 122116.
- [49] Shen Y, Tang C, Sun B, et al. 3D printed personalized, heparinized and biodegradable coronary artery stents for rabbit abdominal aorta implantation[J]. Chem Eng J, 2022, 450: 138202.
- (收稿日期: 2022-08-29)  
(本文编辑: 茹 实)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告

《Journal of Interventional Medicine》

网址: [www.keaipublishing.com/JIM](http://www.keaipublishing.com/JIM)

邮箱: [j\\_intervent\\_med.@163.com](mailto:j_intervent_med.@163.com)