

生物可降解材料在心血管介入治疗领域的应用进展

朱玉峰 黄新苗综述 秦永文审校

【摘要】 生物可降解材料生物相容性好,可以避免长期留置金属于体内,远期并发症少,对人体器官影响小,且不影响二次手术。由于其独特的优势,生物可降解材料受到医学材料学家和介入治疗专家的青睐,该文介绍近年来生物可降解材料在心血管介入治疗领域的应用进展。

【关键词】 生物可降解;介入治疗;聚合物;镁合金支架;铁支架

DOI:10.3969/j.issn.1673-6583.2010.04.014

随着治疗病例数量不断攀升、治疗适应证的扩大,不能降解的介入器械可能的远期并发症越来越受到关注,如不能降解的金属材料缓慢释放引起潜在的并发症、儿童体内植入物可能影响局部器官的发育、周围血管内支架和冠脉内支架的再狭窄等已经引起了临床医生的重视。因此,寻找更好的可降解的材料已成为介入专家和医用材料专家研究的热点。本文就生物可降解材料在心血管介入治疗领域的应用作一介绍。

1 多聚物型生物可降解支架

近年来新型的多聚物型生物可降解支架发展迅速,并取得了较好的疗效,是目前较有应用前景的生物可降解支架^[1]。多聚物型可吸收支架被吸收后最大的好处是可恢复血管正常收缩性,阻止血管再狭窄的发生。为防止弹性回缩,支撑力原则上只需 3~6 个月,生物可降解支架具有暂时性存留特性,在满足支撑后,逐渐由组织吸收,不残留异物于血管病变的局部,可避免异物对其周围组织的刺激作用,有助于防止支架植入后期的血栓形成^[2,3]。一项针对生物可降解非药物洗脱多聚 L-乳酸(PL-LA)支架的研究显示,其远期结局与裸金属支架相似,表明生物可降解 PLLA 多聚物支架的可行性和安全性^[4]。

1.1 生物可降解依维莫司药物洗脱聚乳酸支架(bioabsorbable everolimus-eluting stent, BVS)

Guidant 公司研发的 BVS 首创用聚乳酸作为支架材料,依维莫司有抗增殖作用^[6]。聚乳酸是一种具有良好生物相容性和可降解性的聚合物,强度

高,易加工成型,置入体内后 3~6 个月内完全被吸收,最终分解成水和二氧化碳。在支架吸收并缓慢代谢的同时,依维莫司可在血管内缓慢释放,第 1 年即可完全吸收及停用氯吡格雷,可消除晚期支架血栓形成问题。

2006 年雅培公司开发了 BVS,最初是为防止球囊血管形成术后冠脉出现再狭窄。同时开展了 ABSORB(bioabsorbable everolimus-eluting coronary stent system)临床研究,旨在通过对单支冠状动脉原发病灶的治疗,评估支架的安全性和性能。根据 ABSORB 临床试验的早期临床结果,来自欧洲和新西兰的 4 个中心的 30 例冠脉内单支新发靶病变(直径 3.0 mm,长度 ≥ 8 mm,狭窄程度为 50%~100%)患者没有主要心脏不良事件(MACE)发生。30 d 内被植入支架的患者没有发生支架内血栓形成^[7]。

Ormiston 等^[8]在报告中指出,此种支架传输、定位、释放和回撤性能俱佳,聚合物支架辐射张力与金属支架相当,回缩率较低。BVS 具有较低的支架内晚期管腔丢失,以及较少量的支架内新生内皮增生形成。6 个月初始安全性评估心血管不良事件(MACE)为 3.3%

2009 年 3 月, Serruys 等^[9]报道了 ABSORB 研究进行 2 年后的结果,该支架植入 2 年后确实被吸收,造影时使用乙酰胆碱/尼麦角碱证实血管舒张运动及内皮功能恢复,无再狭窄和晚期血栓形成,血管内超声(IVUS)和光学相干断层成像(OCT)证实无血管外膜扩张的情况下晚期管腔扩大是由于斑块缩小而不是血管重构所致。

Garcia-Garcia 等^[10]对 ABSORB 亚组研究结果分析发现,IVUS 虚拟组织学 6 个月内的变化与

基金项目:上海市科委医学引导类项目(10411960200)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院心内科

BVS 散射射频显示的支架高分子框架降解程度相一致。严重的斑块在支架植入后已完全消失。6 个月内射频扫描累积效应值的下降提示支架植入部位血管变形能力恢复。

1.2 以聚合物为基础的雷帕霉素冠脉内生物可降解支架

为评价印度研发的以聚合物为基础的雷帕霉素生物可降解支架的疗效和安全性, Bhargava 等^[11]观察了该支架在猪模型中的性能, 并证明了其在临床研究中治疗冠脉狭窄患者的安全性和有效性。该研究旨在解决药物洗脱支架植入后聚合物的无限期存在引起炎症进而导致后期并发症的问题。动物实验中实验组 7 枚支架和对照组 5 枚支架被植入猪的颈总动脉, 8 周后进行组织学形态分析。随后开始了单中心、非随机试验临床研究。49 枚支架植入 43 例患者冠状动脉内, 6 个月后对 39 例患者进行临床随访, 29 例行血管造影。结果表明: 在猪模型中, 试验支架显示出低损伤、低炎症反应和低纤维蛋白原分数, 内膜增生减少, 但与对照组无统计学差异。然而, 临床研究 6 个月后的血管造影证实该支架能抑制内膜增生, 再狭窄率为 10.3%, 30 d 及 6 个月内没有死亡、支架血栓及心肌梗死发生。6 个月内靶病变血运重建率为 3.47%。临床前和早期临床经验表明该支架是安全和有效的。

1.3 壳聚糖甘油磷酸酯 (chitosan glycerophosphate, CGP) 半硬度地塞米松涂层生物可降解支架

壳聚糖是一种来自甲壳素脱乙酰的多糖, 它能与地塞米松可逆性结合形成生物可降解基质材料。Bleier 等^[12]为了优化壳聚糖生产可塑性材料的方法, 并评估这种聚合物的可降解性和致炎性, 以及随时间推移体内地塞米松的释放速率做了研究。他们将 2 cm² 混合地塞米松的 91.7% 脱乙酰的 CGP 放入 12 只兔子的上颌窦。在术后 15 d, 观察到该材料具有良好的力学性能、持续缓慢的降解性、引起轻微的炎症反应, 地塞米松的释放逐渐减少。这种材料的半硬度可塑性和类固醇的可洗脱性, 适用于制作生物可降解药物活性支架。

与药物洗脱金属支架相比较, 生物可降解药物洗脱支架有其独特的优点, 但是尚有许多问题需解决。由于内在机械性能的不同, 植入这类支架可能导致早期回缩。单独使用多聚物支架会出现将近 20% 的回缩率, 所以需要使用较粗的支架, 限制了它在小血管中的应用。再者, 这种支架持久的扩张

作用致使血管壁慢性肿胀, 可能产生过度增生, 生物可降解材料可引起显著的炎症和血栓反应。另外生物可降解支架的径向力持续时间、药物释放动力学、药物洗脱多聚物降解动力学, 以及支架释放后内皮化速度和炎症对损伤的反应等问题都尚未解决^[13]。

2 生物可降解金属支架

2.1 生物可降解铁支架

铁是人体内重要元素, 具有多种生理功能, 被认为是可以吸收的安全金属材料, 而且铁支架具有比较强的支撑力, 因此备受关注。2001 年 Peuster 等^[14]采用激光雕刻方法用纯铁制成与临床使用的金属支架形状相似的易腐蚀性支架, 植入到 16 只新西兰兔的降主动脉处。结果在 6~18 个月内没有血栓并发症, 无不良事件发生, 病理检查证实局部血管壁无炎症反应, 平滑肌细胞无明显增殖, 初步证实了生物可降解铁支架具有良好的应用前景。

2006 年 Peter 等^[15]在体外细胞培养实验证实过多的亚铁离子会对人脐静脉平滑肌细胞的生长增值产生抑制作用。在亚铁离子加入以后, 细胞增殖基因的 mRNA 表达数量减少, 而且 mRNA 受与铁代谢、DNA 复制和脂质代谢有关的多个基因调控。因此, 支架释放的铁离子可以通过影响相关基因的表达来减少血管平滑肌细胞的增殖, 发挥对抗再狭窄的作用。

Matthias 等^[16]用直径为 6~12 mm 的周边有槽纯铁管制作成可腐蚀铁支架, 外形类似 316-L 支架。研究以 316-L 支架作为对照, 2 种支架均植入 29 只小型猪降主动脉, 无操作的技术问题, 且均无过度损伤。术后 2 只小型猪死亡, 但与支架无关, 其余 27 只小型猪随访 1~360 d。组织病理学观察和定量血管造影显示 2 组在内膜增生方面无差异。心、肺、脾、肝、肾及腹主动脉旁淋巴结没有表现出铁过量或铁相关的器官毒性。邻近铁支架局部组织没有腐蚀产物毒性的证据。他们认为, 铁是制作大型号支架合适的金属, 可降解, 无局部和系统毒性。但是, 如何获取更快的降解速率, 仍需要优化支架的组成和设计方案。

2.2 生物可降解镁合金支架 (magnesium alloy stents, AMS)

镁合金具有理想的机械支撑力, 良好的生物相容性, 且容易降解, 降解产物参与新陈代谢。因此, 镁合金也是比较合适的生物可降解支架材料。

Heublein 等^[17]首先以含 2% 的铝以及 1% 的稀有金属的镁合金设计制作成支架,植入体内后的 AMS 缓慢地释放镁,局部组织无明显的不良反应,即使降解超过几个月,局部镁的浓度相对于血清镁来说,仍可以忽略不计。他们在猪模型中植入 AMS,结果有较少的血栓形成以及轻度炎症反应,较为不利的就是容易发生血管正向重构。

Zartner 等^[18]首次成功地在 1 例早产儿外科手术时不慎损伤的左肺动脉处植入生物可降解 AMS。左肺重新恢复了灌注,4 个月后复查,支架完全降解,未出现特殊的不良反应。Bosiers 等^[19]对 20 例由于下肢血管闭塞,需要截肢的跛行患者植入 AMS,所有患者行下肢动脉造影后预扩张,并成功植入 3.0 mm × 15 mm、3.5 mm × 15 mm 的 AMS。随访 12 个月后,植入的 AMS 全部降解,没有发现有血液和血管方面的毒性反应,植入支架处的血管通畅率达到 72.4%,大多数的患者保全了患肢,避免截肢。

Waksman 等^[20]报道了 Progress-AMS 的研究结果。这是一项纳入 63 例冠心病患者的前瞻性、多中心临床研究,在冠脉植入 AMS 的当时和 4 个月后做血管内超声和造影随访,其中 8 例患者进行了 12~28 个月的冠造和血管内超声检查。结论认为:4 个月时的血管内超声显像证明 AMS 在 4 个月内完全降解,并且在植入的近期和远期未见不良反应。这种 4 个月的慢性降解能提供足够有效的支撑来改善植入血管的远期通畅率。

Ghimire 等^[21]研究了植入 AMS 4 个月后冠脉血管植入部位平滑肌的舒缩功能,作为 Progress-AMS 研究的一部分,与金属裸支架进行对照,发现所有病例支架近端血管部分保存舒缩功能,与金属裸支架比较,AMS 植入部位的血管壁有明显的舒缩活性,两组有显著性差异。说明了生物可降解支架的优越性。

不断增加的临床试验表明,生物可降解冠脉支架的完全生物可降解性,良好的生物相容性,以及有效的支撑性等,已经预示着支架未来的发展方向。

3 先天性心脏病封堵装置 BioSTAR

目前临床上使用最多的镍钛合金封堵器,尽管有良好的近中期疗效,但并发症仍然不可忽视,包括房室传导阻滞、血栓形成、瓣膜损伤、残余分流、溶血、镍过敏等。金属封堵器永久存留心脏的安全性、封堵器对儿童生长发育中的心脏的影响尚缺乏

长期的随访资料,因此,存在潜在的不利因素和远期安全隐患。封堵器植入体内后,缺损周围的组织向内生长并完成内皮化,封堵器的作用在于为心脏的自身修复提供一座临时“桥梁”,故封堵器的作用存在时间窗,无需在体内永久存留。正是因为如此,寻找可降解材料来代替金属制作封堵器成为研究方向。

NMT 公司使用来源于猪粘膜下层的无细胞 I 型胶原基质替代封堵器表面的聚酯纤维膜,制作成了生物可降解的 BioSTAR 房间隔缺损(ASD)封堵器^[22]。与不可降解的聚酯纤维膜封堵器比较,BioSTAR 封堵器能在体内被自身组织吸收和替代,并具有减少封堵器致血栓性和提高生物相容性的优点。2006 年 Mullen 等^[23]报道了 BioSTAR 封堵器一期临床试验(BioSTAR Evaluation Study)的结果,共 56 例 ASD 或者卵圆孔未闭的患者接受了 BioSTAR 封堵治疗,半年的随访显示 BioSTAR 封堵器具有较高的安全性和有效性。

2009 年,Hoehn 等^[24]将 10 个 BioSTAR 装置用于 9 例患者,1 例是经过 Fontan 术矫正的复杂先天性心脏病,8 例为继发性 ASD。10 个 BioSTAR 装置被植入这 9 例患者,所有病例封堵成功。术后及术后 30 d 均无残余分流,无过敏反应、心律失常、血栓形成、事件发生。他们认为,对于包括多孔房缺和 Fontan 手术后在内的复杂病例来说,BioSTAR 封堵装置仍然是安全和有效的,但是长期效果仍然有待进一步随访。

BioSTAR 封堵器目前仅用于缺损不大的 ASD 和卵圆孔未闭的介入治疗,且保留了传统封堵器的不锈钢框架,封堵器并不能被完全降解,但它的设计理念已经标志着封堵器由金属材料向生物可降解材料迈进。相信随着医用材料学的发展和介入器材设计的更新,在不久的将来会有完全可降解封堵器用于临床,并最终取代金属封堵器。

参 考 文 献

- [1] Erne P, Schier M, Resink TJ. The road to bioabsorbable stents: reaching clinical reality? [J] Cardiovasc Intervent Radiol. 2006, 29(1): 11-16.
- [2] Kotani J, Awata M, Nanto S, et al. Incomplete neointimal coverage of sirolimus-eluting stents: angioscopic findings[J]. J Am Coll Cardiol. 2006, 47(10): 2108-2111.
- [3] Finn AV, Joner M, Nakazawa G, et al. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization [J]. Circulation, 2007,

- 115(18); 2435-2441.
- [4] Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans [J]. *Circulation*, 2000, 102(4): 399-404.
- [5] Tamai H. Biodegradable stents four year follow-up[R]. Presented at CCT, Washington; Transcatheter Cardiovascular Therapeutics.
- [6] Capek J. The Guidant-BVS Bioabsorbable Stent Program, Biotronik[R]. Presented at CRT, 2006, Washington DC.
- [7] Ormiston JA, Serruys PW, 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]. *The Lancet*, 2008, 371(9616): 899-907.
- [8] Ormiston JA, Webster MW, Armstrong G. First-in-human implantation of a fully bioabsorbable drug-eluting stent; the BVS poly-L-lactic acid everolimus-eluting coronary stent[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69(1): 128-131.
- [9] 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(9667): 897-910.
- [10] Garcia-Garcia HM, Gonzalo N, Pawar R, et al. Assessment of the absorption process following bioabsorbable everolimus-eluting stent implantation; temporal changes in strain values and tissue composition using intravascular ultrasound radio-frequency data analysis. A substudy of the ABSORB clinical trial[J]. *EuroIntervention*, 2009, 4(4): 443-448.
- [11] Bhargava B, Karthikeyan G, Shankar PB, et al. Preclinical and early clinical experience with a biodegradable polymer-based, rapamycin-eluting, Indian drug-eluting coronary stent; the BIO-RAPID study [J]. *Indian Heart J*, 2008, 60(3): 228-232.
- [12] Bleier BS, Paulson DP, O'Malley BW, et al. Chitosan glycerophosphate-based semirigid dexamethasone eluting biodegradable stent [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2009, 23(1): 76-79.
- [13] Windecker S, Serruys PW, Wandel S, et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularisation (LEADERS): a randomized non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9644): 1163-1173.
- [14] Peuster M, Wohlsein P, Brugmann 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(5): 563-569.
- [15] Peter P Mueller et al. Control of smooth muscle cell proliferation by ferrous iron [J]. *Biomaterials*, 2006, 27(10): 2193-2200.
- [16] Matthias P, Carola H, Tirza, et al. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(28): 4955-4962.
- [17] Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? [J]. *Heart*, 2003, 89(6): 651-656.
- [18] 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(4): 590-594.
- [19] Bosiers M, Deloose K, Verbist J, et al. Percutaneous transluminal angioplasty for treatment of "below-the-knee" critical limb ischemia; early outcomes following the use of sirolimus eluting stents [J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2006, 47(2): 171-176.
- [20] Waksman R, Erbel R, Di Mario C, et al. Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2(4): 312-320.
- [21] Ghimire G, Spiro J, Kharbanda R, et al. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents [J]. *EuroIntervention*, 2009, 4(4): 481-484.
- [22] Jux C, Bertram H, Wohlsein P, et al. Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix; development and preclinical evaluation of the BioSTAR device [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(1): 161-169.
- [23] Mullen MJ, Hildick-Smith D, De Giovanni JV, et al. BioSTAR Evaluation Study (BEST): a prospective, multicenter, phase I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the BioSTAR bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts [J]. *Circulation*, 2006, 114(18): 1962-1967.
- [24] Hoehn R, Hesse C, Ince H, et al. First experience with the BioSTAR-device for various applications in pediatric patients with congenital heart disease [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2010, 75(1): 72-77.

(收稿: 2010-04-21 修回: 2010-05-26)

(本文编辑: 丁媛媛)

欢迎订阅 欢迎来稿 欢迎刊登广告