

生物可吸收支架进展及前景

陆寒新 Shailendra Kumar Karn 车文良 徐亚伟

【摘要】 已有系列临床研究证实生物可吸收支架(BVS)的安全性和有效性。与药物洗脱支架相比,BVS 的优点是主要不良心脏事件及支架内再狭窄率较低,但在减少支架内血栓方面并无优势,可能与不充分的抗血小板治疗、支架厚度及支架扩张不全有关。该文主要介绍 BVS 中应用经验较多的 Absorb 支架。

【关键词】 生物可吸收支架;介入治疗;再狭窄
doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2016.02.004

冠状动脉介入学经历了从经皮腔内冠状动脉成形术、金属裸支架(bare metal stents,BMS)、药物洗脱支架(drug eluting stents,DES)到生物可吸收支架(bio-absorbable stents,BVS)的发展阶段。2006 年,ABSORB 研究^[1]的初步结果公布之后,BVS 的研究进入快速发展期。目前,已有 2 种 BVS 获得欧洲统一认证并上市,其中应用较多的是 Absorb 支架。它以左旋多聚乳糖作为支架框架,表面覆盖多聚-D,L-丙交酯和依维莫司($100\ \mu\text{L}/\text{cm}^2$)的 1:1 混合物^[1]。聚乳酸是一种具有良好生物相容性和可降解性的聚合物,无毒、无刺激性、强度高、易加工成型,在体内经酶解最终分解成水和二氧化碳,置入体内后 3~6 个月可完全吸收。理论上,在短期内,BVS 涂层的免疫抑制药物可降低靶血管病变的再狭窄率;中长期内,支架被局部组织吸收,可能克服 DES 的晚期支架内血栓形成、新生动脉粥样硬化等问题^[2]。已有一系列 BVS 进入临床试验阶段,证实了 Absorb 支架的安全性和有效性。

1 里程碑式的临床试验——ABSORB 研究

ABSORB 队列 A 研究是一项前瞻、单组、开放性临床研究。该研究纳入了来自 4 个医疗中心的 30 例稳定型心绞痛、不稳定型心绞痛、无症状心肌缺血或单个原发原位病变的患者。这些患者置入第一代 BVS(Absorb BVS 1.0),入选病变特征为直径 3.0~3.5 mm、长度 ≤ 14 mm。虽然 6 个月随访时出现支架弹性回缩,但支架置入后 2 年的血管内

超声(IVUS)和光学相干断层扫描(OCT)检查显示管腔扩大并有血管功能的恢复^[1,3]。5 年临床随访结果提示,主要不良心脏事件(MACE)发生率为 3.4%,令人满意^[4]。ABSORB 队列 B 研究是多中心单组注册研究,患者入组条件与 ABSORB 队列 A 研究类似,共有 101 例患者置入改进的 BVS 1.1。6 个月随访结果显示,B 研究较 A 研究的患者术后血管管腔面积更大,3 年随访时 MACE 发生率为 10.1%,无支架内血栓,临床结果良好^[5-6]。为获得更有力的证据以推动 BVS 的应用,前瞻、单组、开放性临床研究 ABSORB EXTEND 相继进行^[7]。1 年随访结果显示,MACE 发生率为 4.3%、心肌梗死(MI)发生率为 2.9%,支架内血栓发生率为 0.8%。最近,ABSORB EXTEND 研究入选的 250 例置入 BVS 的患者 3 年随访数据显示,MACE 发生率为 9.3%,其中靶病变血运重建率 6.0%,确定及可能的支架内血栓事件发生率为 1.2%。

ABSORB II 研究是关于 BVS 与 DES 的第一项随机对照研究^[8]。该研究共入选 501 例有心肌缺血证据并且不超过 2 个病变的患者,主要终点是术后 3 年时硝酸酯类药物诱导的血管舒缩功能和支架内再狭窄情况。结果显示,术后 1 年两组间主要终点无显著差异,但 Absorb 组复发、加重的心绞痛发生较少。然而,Absorb 组最终最小管径(minimal lumen diameter,MLD)及最小管腔面积(minimal lumen crosssection area,MLA)小于依维莫司 DES 组(Xience 组);Absorb 组 MI 的发生率为 4.5%,Xience 组为 1.2% ($P=0.06$);Absorb 组支架内血栓的发生率为 0.9%,Xience 组为 0 ($P=0.55$)。该结果提示 Absorb 组 MI 及支架内血栓的发生率较 Xience 组有增加的趋势。该研究入选平均长度为

作者单位:210000 南京医科大学(陆寒新,徐亚伟);200072 上海,同济大学附属第十人民医院心脏中心(Shailendra Kumar Karn,车文良)
通信作者:徐亚伟,Email:13916698181@139.com

20 mm 的简单病变,发生支架内血栓的情况令人担忧。B-SEARCH 注册研究包括来自 ABSORB 队列 A、队列 B 和 EXTEND 研究中的 88 例患者,结果显示不良事件发生率较低(1 个月的随访期内仅有 1 例非靶血管血运重建)^[9]。ABSORB 项目中的新研究(ABSORB III、ABSORB FIRST 等)正在进行中,旨在评价 BVS 在不同人群和不同病变中的应用情况,结果值得期待。

2 注册研究

2.1 真实世界中患者注册研究

Absorb BVS 的注册研究包括各种复杂病变,如 ST 段抬高型急性心肌梗死(STEMI)、长和(或)钙化病变、慢性闭塞性病变(chronic total occlusion,CTO)以及分叉病变等,结果显示,置入 Absorb BVS 术后 1 年,支架内血栓发生率超过 2%,较第二代 DES 的发生率更高^[10-14]。

GHOST-EU 注册研究包括 10 个欧洲中心的 1 189 例来自真实世界的患者。该研究中的病变超过 50% 为美国心脏协会(AHA)/美国心脏病学会(ACC)定义的 B2 到 C 型病变,置入 1 731 枚 BVS (其中 17.3% 为重叠支架)^[11]。初步结果显示,包括心源性猝死、靶血管血运重建在内的终点事件,30 d 的累计发生率为 2.2%,术后 6 个月的累计发生率为 4.4%。6 个月和 1 年支架内血栓发生率分别为 1.5% 和 2.1%。Amsterdam 医疗中心注册研究纳入了 135 例来自真实世界的患者,术后 6 个月随访时有 4 例(3%)发生支架内血栓,原因明确,其中 2 例过早终止双联抗血小板治疗,另外 2 例存在支架相关夹层或支架扩张不全^[10]。虽然其他 2 项比较 BVS 和 DES 的研究包括了复杂病变(均有超过 80% 的 B2 到 C 型病变),但在 BVS 置入后没有发生支架内血栓事件^[15-16]。这些研究的临床事件发生率都较低,最终管腔面积相似,OCT 分析显示 BVS 组支架贴壁不良发生率为 2.1%,DES 组为 2.4%^[16]。就支架内血栓而言,BVS 和 DES 均显示出较好的结果,原因在于充分的预扩、后扩以及术中应用冠脉造影定量分析技术。入组患者数量较多的 ASSURE 注册研究显示,在 183 例置入 BVS 的来自真实世界的患者中,1 年时的 MACE 发生率为 5%,无支架内血栓发生,与上述的注册研究结果相似^[17]。值得注意的是,该研究的主要特征是 BVS 尺寸稍大和高压力后扩。此外,波兰的国家注册研究也显示了良好的短期预后^[18]。

2.2 急性冠脉综合征患者注册研究

Prague19 研究比较了 BVS 和 DES 对于 STEMI 的治疗效果^[12]。该研究共入组 142 例患者,其中 Absorb 组 41 例,仅有 2 例发生不良事件,其中 1 例经 OCT 证实发生亚急性支架内血栓。BVS STEMI 研究也显示了类似的良好效果,经 OCT 证实了 Absorb 支架贴壁不良率较低^[19]。Gori 等^[13]的研究纳入了 253 例急性冠脉综合征患者,也对上述 2 类支架进行了比较。随访 6 个月 MACE 发生率无显著差异($P>0.5$),而支架内血栓发生率都较高,BVS 组为 2.9%,DES 组为 2.7%。超过 2/3 的血栓事件经 OCT 分析可能是 BVS 扩张不良导致。

关于 Absorb 支架的特定问题,已有注册研究进行了相关分析。EVERBIO II (NCT01711931)研究是比较 3 种不同类型支架的单中心随机研究,以冠脉造影定量分析技术测量的支架内晚期管腔丢失为主要终点^[20]。随访 9 个月的中期结果显示,支架内晚期管腔丢失各组并没有显著差异,但节段内晚期管腔丢失在 Absorb 组显著高于依维莫司 DES 组及可降解涂层 DES 组^[21],支架近端边缘的内膜增殖是可能的原因^[22]。RAI 注册研究对 BVS 支架重叠情况进行了分析,随访 74 例 STEMI 患者,6 个月时有 3 例(4.1%)进行了靶病变血运重建,1 例(1.3%)发生了支架内血栓^[23]。POLAR ACS 研究 1 年时的结果显示,100 例患者中没有“无复流”现象,仅有 1 例发生支架内血栓^[24]。

目前,全世界已置入 60000 多枚 Absorb 支架,但仅完成 1 项随机对照研究。ABSORB II 随机对照试验设计的主要终点临床意义较弱,而死亡、心肌梗死、靶病变血运重建等更为重要的次要终点却无法分析。综合目前的研究,BVS 的支架内血栓事件发生率不低于 DES,甚至更高,这可能与不充分的抗血小板治疗及支架扩张不全有关。

3 临床实践中 BVS 置入的注意事项

目前使用的 BVS 骨架较厚、柔韧性欠佳,对操作技术要求高。(1)在 BVS 置入前应充分预扩张,1:1 的球囊/血管预扩张可保证 BVS 释放时扩张充分,贴壁良好^[25];(2)在 BVS 置入后的充分后扩张也是关键环节^[26-27]。研究显示,90% 以上的后扩张比例以及较高压的扩张(>20 atm)可降低支架内血栓发生率^[15-16]。MLA 是再狭窄和支架内血栓较强的预测因子^[28-30],ABSORB II RCT 研究中,

Absorb 组的 MLA 及 MLD 均显著低于 Xience 组^[28, 30-31]。该结果可能与 Absorb 组后扩张压力 (14.23 atm) 较 Xience 组 (15.03 atm) 更低有关 ($P=0.01$)。

4 小结

Absorb 支架小梁厚度为 150 μm , 与第一代金属 DES 相近。新一代的 BVS 如 DESolve C、MeRes 和 Biolute BRS 的小梁厚度分别为 100、100 和 108 μm 。在保证支撑力的前提下, 厚度减少会改善通过性能。较薄的小梁能减少对血流动力学的影响, 特别是在支架相互重叠时, 可以减少支架突入血管腔的程度, 降低血栓风险。Mirage BRS 的微纤维骨架流线型小梁设计, 可进一步减少对血流动力学的影响。吸收时间以及逐渐降低的径向强度是 BVS 需要改进的关键环节。缩短吸收时间可降低支架内血栓和再狭窄的风险, 但可能导致慢性回缩。在这方面, DESolve C 显示出较好的前景, 它的生物降解和生物吸收分别在术后第 1、2 年发生。承受高压扩张而不发生破裂也是 BVS 应具备的条件, Fanto、DESolve 以及 Amaranth BRS 对过度扩张有较好的承受力。我国亦有 2 种 BVS, 即 Xinsorb 和 NeoVas 正在进行随机对照及单组注册研究。2013 年 9 月, 葛均波团队完成了我国首例自主研发的完全可降解聚乳酸 Xinsorb 支架置入术^[32]。2014 年 7 月, 国内“Xinsorb 生物全降解冠脉雷帕霉素洗脱支架系统确诊性临床试验”启动。该研究分为两部分, 即随机对照研究及单组注册研究, 旨在评价 Xinsorb 支架的安性和有效性。一项为期 6 年的前瞻性、多中心、单组的注册研究及另一项为期 6 年的前瞻性、多中心、随机对照研究, 旨在评价 NeoVas 支架的安全性和有效性, 也在进行中, 其结果值得期待。

参 考 文 献

- [1] 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(9616): 899-907.
- [2] 柯永胜. 药物洗脱支架的临床研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2006, 33(5): 333-337.
- [3] 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.
- [4] Onuma Y, Dudek D, Thuesen L, et al. Five-year clinical and functional multislice computed tomography angiographic

results after coronary implantation of the fully resorbable polymeric everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB cohort A trial[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2013, 6(10): 999-1009.

- [5] Serruys PW, Onuma Y, Ormiston JA, et al. Evaluation of the second generation of a bioresorbable everolimus drug-eluting vascular scaffold for treatment of de novo coronary artery stenosis: six-month clinical and imaging outcomes[J]. Circulation, 2010, 122(22): 2301-2312.
- [6] Serruys PW, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, et al. Dynamics of vessel wall changes following the implantation of the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study at 6, 12, 24 and 36 months[J]. EuroIntervention, 2014, 9(11): 1271-1284.
- [7] Abizaid A, Ribamar Costa J Jr, 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(12): 1396-1401.
- [8] Serruys PW, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de-novo native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2015, 385(9962): 43-54.
- [9] Simsek C, Magro M, Onuma Y, et al. Procedural and clinical outcomes of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: one-month results of the Bioresorbable vascular Scaffold Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospitals (B-SEARCH)[J]. EuroIntervention, 2014, 10(2): 236-240.
- [10] Kraak RP, Hassell ME, Grundeken MJ, et al. Initial experience and clinical evaluation of the Absorb bioresorbable vascular scaffold (BVS) in real-world practice: the AMC Single Centre Real World PCI Registry [J]. EuroIntervention, 2015, 10(10): 1160-1168.
- [11] Capodanno D, Gori T, Nef H, et al. Percutaneous coronary intervention with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in routine clinical practice: early and midterm outcomes from the European multicentre GHOST-EU registry[J]. EuroIntervention, 2015, 10(10): 1144-1153.
- [12] Kocka V, Maly M, Tousek P, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective multicentre study Prague 19[J]. Eur Heart J, 2014, 35(12): 787-794.
- [13] Gori T, Schulz E, Hink U, et al. Early outcome after implantation of Absorb bioresorbable drug-eluting scaffolds in patients with acute coronary syndromes [J]. EuroIntervention, 2014, 9(9): 1036-1041.
- [14] Kang SH, Park KW, Kang DY, et al. Biodegradable-polymer drug-eluting stents vs. bare metal stents vs. durable-polymer drug-eluting stents: a systematic review and Bayesian approach network meta-analysis[J]. Eur Heart J, 2014, 35(17): 1147-1158.

- [15] Costopoulos C, Latib A, Naganuma T, et al. Comparison of early clinical outcomes between ABSORB bioresorbable vascular scaffold and everolimus-eluting stent implantation in a real-world population [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2015,85(1):E10-E15.
- [16] 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(7):741-750.
- [17] Wohrle J, Naber C, Schmitz T, et al. Beyond the early stages: insights from the ASSURE registry on bioresorbable vascular scaffolds [J]. *EuroIntervention*, 2015, 11 (2): 149-156.
- [18] Rzeszutko L, Siudak Z, Wlodarczak A, et al. Use of bioresorbable vascular scaffolds in patients with stable angina and acute coronary syndromes. Polish National Registry[J]. *Kardiologia Pol*, 2014,72(12):1394-1399.
- [19] Diletti R, Karanasos A, Muramatsu T, et al. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds for treatment of patients presenting with ST-segment elevation myocardial infarction: BVS STEMI first study[J]. *Eur Heart J*, 2014,35 (12):777-786.
- [20] Arroyo D, Togni M, Puricel S, et al. Comparison of everolimus-eluting and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable scaffold: study protocol of the randomized controlled EVERBIO II trial[J]. *Trials*, 2014,15:9.
- [21] Gogas BD, Serruys PW, Diletti R, et al. sculVaar response of the segments adjacent to the proximal and distal edges of the ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: 6-month and 1-year follow-up assessment; a virtual histology intravascular ultrasound study from the first-in-man ABSORB cohort B trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2012,5 (6):656-665.
- [22] Indolfi C, Mongiardo A, Spaccarotella C, et al. Neointimal proliferation is associated with clinical restenosis 2 years after fully bioresorbable vascular scaffold implantation [J]. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2014,7(4):755-757.
- [23] Ielasi A, Cortese B, Varricchio A, et al. Immediate and midterm outcomes following primary PCI with bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with ST-segment myocardial infarction: insights from the multicentre "Registro ABSORB Italiano" (RAI registry) [J]. *EuroIntervention*, 2015,11(2):157-162.
- [24] Dudek D, Rzeszutko L, Zasada W, et al. Bioresorbable vascular scaffolds in patients with acute coronary syndromes: the POLAR ACS study[J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2014,124 (12):669-677.
- [25] Brown AJ, McCormick LM, Braganza DM, et al. Expansion and malapposition characteristics after bioresorbable vascular scaffold implantation [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 84(1):37-45.
- [26] Gorge G, Haude M, Ge J, et al. Intravascular ultrasound after low and high inflation pressure coronary artery stent implantation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1995,26(3):725-730.
- [27] Hur SH, Kitamura K, Morino Y, et al. Efficacy of postdeployment balloon dilatation for current generation stents as assessed by intravascular ultrasound [J]. *Am J Cardiol*, 2001,88(10):1114-1119.
- [28] Doi H, Maehara A, Mintz GS, et al. Impact of post-intervention minimal stent area on 9-month follow-up patency of paclitaxel-eluting stents: an integrated intravascular ultrasound analysis from the TAXUS IV, V, and VI and TAXUS ATLAS Workhorse, Long Lesion, and Direct Stent Trials[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009,2(12):1269-1275.
- [29] Sonoda S, Morino Y, Ako J, et al. Impact of final stent dimensions on long-term results following sirolimus-eluting stent implantation: serial intravascular ultrasound analysis from the sirius trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2004,43(11): 1959-1963.
- [30] Di Mario C, Caiazzo G. Biodegradable stents: the golden future of angioplasty? [J]. *Lancet*, 2015,385(9962):10-12.
- [31] Fujii K, Carlier SG, Mintz GS, et al. Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(7):995-998.
- [32] Chen JH, Wu YZ, Shen L, et al. First-in-man implantation of the Xinsorb bioresorbable sirolimus-eluting scaffold in China [J]. *Chin Med J*, 2015,128(9):1275-1276.

(收稿:2016-01-18 修回:2016-02-16)

(本文编辑:丁媛媛)