

介入治疗界的新星——生物可吸收支架

李家睿 冯邦哲 荆小马

【摘要】 生物可吸收支架(bioresorbable vascular scaffolds, BVS)是在金属裸支架、药物洗脱支架之后,冠状动脉介入技术的又一重大突破。BVS 可以被生物体逐渐降解吸收,能够避免金属永久支架导致的血管局部炎症反应,降低支架置入后远期不良事件的发生率。但目前对于 BVS 的研究仍未成熟,由于材料和制作工艺的限制,如何降低 BVS 支架的厚度、确定支架最佳降解时间仍需进一步深入探索。

【关键词】 生物可吸收支架;经皮冠状动脉介入术;冠状动脉成形术

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2018.03.003

无论是金属裸支架还是药物洗脱支架(drug eluting stent, DES),都会在机体内永久留存,并会促使接受经皮冠状动脉介入术(PCI)的患者出现远期不良事件,如晚期支架贴壁不良,晚期支架内血栓形成,血管正常几何结构和运动功能受损等^[1-5]。生物可吸收支架(bioresorbable vascular scaffolds, BVS)的出现,被誉为心脏介入治疗的第四次革命。该种支架可以逐渐被人体吸收,理论上能够消除残留裸支架导致的血管慢性炎症反应,降低 PCI 术后远期不良事件的发生率。

1 BVS 的优点

BVS 的设计目标为:改善 PCI 术后的血管重构,恢复治疗段靶血管的舒缩功能,降低心绞痛的发生率等^[6]。

1.1 降低晚期支架内血栓形成及再狭窄的发生率

金属裸支架以及 DES 最终残留裸支架,对于人体来说属于外来异物,由于长期留存于血管腔内,极有可能引起血管局部的急慢性炎症反应。另外,DES 药物涂层释放的药物也会引起局部的超敏反应。免疫炎症因子和损伤的血管内膜会激活血小板以及凝血过程,诱发血栓形成^[7]。大规模临床研究显示,DES 置入后 1 年内支架内血栓发生率不足 1%,但在支架置入后 30 d 至 1 年内的晚期支架内血栓和 1 年后的极晚期支架内血栓的发生率较 1 年内显著增加^[8-9]。BVS 的可降解性解决了这一问题。动脉在支架置入后 6 个月内已基本完成重构,

不再需要额外的支撑力^[10],而 BVS 在 2~3 年内能够完全降解吸收,生物可降解镁合金支架更是可在 4~6 个月降解吸收,这与血管组织再内皮化的时间相符,可降低血管内皮化时不良事件的发生率。由于 BVS 可降低晚期支架内血栓形成的发生率,从理论上可以缩短抗血小板及抗凝药物的使用时间,降低出血风险。但是因为缺乏大规模临床研究,最佳抗血小板和抗凝药物的使用时间仍然没有定论。

1.2 稳定斑块

目前有假说认为 BVS 吸收后会形成较厚的纤维层覆盖斑块表面,进而起到稳定斑块的作用。Brugaletta 等^[11]的研究发现,在置入 BVS 后新生的血管内膜会覆盖在不稳定斑块的表面,起到加固稳定的作用。ABSORB Cohort B 研究对比了 BVS 置入后 6 个月和 12 个月的新生血管内膜,发现新生内膜在 12 个月时的厚度对称性优于 6 个月时,该研究结果支持了 BVS 的斑块稳定学说^[11]。

1.3 用于复杂血管病变

Gori 等^[12]对 1 例 45 岁有左前降支开口慢性完全闭塞性病变的高血压患者进行了 PCI 治疗,置入了 2 枚 BVS,6 个月后冠状动脉造影显示支架完全通畅,光学相干断层扫描显示支架对位膨胀良好,提示 BVS 被完全吸收后,血管腔内没有外源性物质残留,这证明 BVS 在开口复杂性病变的介入治疗中具有明显优势。另外,在分叉病变中,BVS 由于可以被降解吸收,不会永久覆盖边支开口并且不会影响边支冠状动脉的正常舒缩功能。在多支架置入中,BVS 可避免血管内长期多支架覆盖,理论上能够减少血管内血栓形成的风险。

1.4 降低心绞痛的发生率

ABSORB II 研究表明,置入 BVS 后患者心绞痛的发生率明显低于置入 DES 后(21.8%对 30.5%, $P=0.04$)^[13]。但是不同患者对心绞痛的感受不同,部分老年人对于痛觉不敏感,可能并未意识到已发生了心绞痛,而导致研究结果出现偏差,所以 BVS 是否与降低心绞痛发生率之间有确切关系仍需要更为全面和客观的研究。

1.5 改变治疗方案的选择

传统的金属支架长期存在于冠状动脉内,如果靶血管出现再狭窄并再次行 PCI,可能会造成病变段重叠支架过厚,促使远期心脏不良事件的发生,所以术者一般会建议该类患者行冠状动脉旁路移植术。但 BVS 具有可降解性,不会影响后期支架的置入,避免了开胸手术的创伤^[14]。

2 BVS 的缺点

部分有关 BVS 的研究结果并不理想,目前 BVS 的缺点与其制作工艺、材料和手术方式有关,这些问题限制了 BVS 的进一步推广与应用。

相对于传统金属支架,BVS 在置入过程中预扩张和后扩张的概率较高,这不仅会增加手术难度,还意味着患者需要付出更高的手术材料费用^[15]。有研究表明,BVS 不良终点事件的发生与是否进行前后球囊扩张的关系不大,这从侧面否定了 BVS 治疗失败是由于支架置入技术不成熟所致^[14]。

AIDA 临床试验对患者进行了 2 年随访,结果显示,BVS 组与依维莫司洗脱支架(EES)组相比靶血管失败率更高,且 BVS 组血栓形成和靶血管相关心肌梗死的发生率约为 EES 组的 3.5 倍,BVS 组中 1/3 的血栓形成在支架置入后 1 年内发生^[16]。

由于材料和制作工艺的限制,相对于传统支架,BVS 需要更高的厚度来维持足够的支撑力。较高的厚度会对血管内皮产生较大的切应力,增加二磷酸腺苷(ADP)和血栓烷 A2 等血小板激活物的水平,进而促进血栓形成。同时,支架降解部位会出现未完全内皮化,导致部分支架结构在管腔内漂浮,成为血栓的“孵化巢”,增加血栓形成的风险^[17]。因此,对于使用 BVS 支架的患者,建议服用更长时间的双联抗血小板药物。

在 ABSORB II 和 ABSORB 日本研究中,BVS 组支架内血栓的发生率在术后第 1 年和第 2 年分别为 0.6%和 1.6%,但 EES 组在支架置入后第 1、2 年中未出现支架内血栓形成的病例^[18-19];而在第

3 年中,ABSORB II 研究显示 BVS 组支架内血栓的发生率会增长到 2.8%,且 BVS 组明确和可能的支架内血栓的发生率显著高于 EES 组(3%对 0%, $P=0.03$)^[18]。

BVS 最大的优势在于可被降解,然而现阶段仍无可靠的证据阐明 BVS 的最佳降解时间。降解时间过短,靶血管可能早期弹性回缩,出现再狭窄;降解时间过长,血管内膜可能过度增生,长期存在的支架残留物还可能会引起局部炎性反应,增加支架内血栓形成的风险。因此,如何确定 BVS 的最佳降解时间,仍需要进一步探索和研究。

3 总结

相对于传统支架,BVS 降低了支架内血栓形成和支架内再狭窄的风险。由于目前制作工艺和材料的限制,以及缺乏大规模临床研究数据,BVS 还无法得到有效推广。相信随着技术进步,BVS 会逐渐被认可和重视。

参 考 文 献

- [1] 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(4):641-651.
- [2] Kimura T, Kozuma K, Tanabe K, et al. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB Japan[J]. Eur heart J, 2015, 36(47):3332-3342.
- [3] Puricel S, Arroyo D, Corpataux N, et al. Comparison of everolimus- and biolimus-eluting coronary stents with everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(8):791-801.
- [4] Wiebe J, Nef HM, Hamm CW. Current status of bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64(23):2541-2551.
- [5] Gao R, Yang Y, Han Y, et al. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66(21):2298-2309.
- [6] Cassese S, Husser O, Kastrati A. Adverse events with bioresorbable vascular scaffolds in routine percutaneous coronary interventions: 'coup de théâtre' or unfinished play? [J]. J Thorac Dis, 2017, 9(8):2303-2307.
- [7] Riegger J, Byrne RA, Joner M, et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium[J]. Eur heart J, 2016, 37(19):1538-1549.

- [8] Mauri L, Hsieh WH, Massaro JM, et al. Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents[J]. *N Engl J Med*, 2007, 356(10):1020-1029.
- [9] Applegate RJ, Sacrinty MT, Little WC, et al. Incidence of coronary stent thrombosis based on academic research consortium definitions[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102(6):683-688.
- [10] 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(4):607-619.
- [11] Brugaletta S, Radu MD, Garcia-Garcia HM, et al. Circumferential evaluation of the neointima by optical coherence tomography after ABSORB bioresorbable vascular scaffold implantation; can the scaffold cap the plaque?[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1):106-112.
- [12] Gori T, Guagliumi G, Münzel T. Absorb bioresorbable scaffold implantation for the treatment of an ostial chronic total occlusion[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 172(2):e377-e378.
- [13] Serruys PW, Chevalier B, Dudek DA, 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[J]. *Lancet*, 2015, 385(9962):43-54.
- [14] Woudstra P, Grundeken MJ, Kraak RP, et al. Amsterdam Investigator-initiated Absorb strategy all-comers trial (AIDA trial): a clinical evaluation comparing the efficacy and performance of ABSORB everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold strategy vs the XIENCE family (XIENCE PRIME or XIENCE Xpedition) everolimus-eluting coronary stent strategy in the treatment of coronary lesions in consecutive all-comers; rationale and study design[J]. *Am Heart J*, 2014, 167(2):133-140.
- [15] Cassese S, Byrne RA, Jüni P, et al. Midterm clinical outcomes with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting metallic stents for percutaneous coronary interventions; a meta-analysis of randomised trials[J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(13):1565-1573.
- [16] Wykrzykowska JJ, Kraak RP, Hofma SH, et al. Bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24):2319-2328.
- [17] Capodanno D, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy after implantation of bioresorbable vascular scaffolds; a review of the published data, practical recommendations, and future directions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5):425-437.
- [18] Chevalier B, Onuma Y, Van Boven AJ, et al. Randomised comparison of a bioresorbable everolimus-eluting scaffold with a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions; the 2-year clinical outcomes of the ABSORB II trial [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(9):1102-1107.
- [19] Onuma Y, Sotomi Y, Shiomi H, et al. Two-year clinical, angiographic, and serial optical coherence tomographic follow-up after implantation of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold and an everolimus-eluting metallic stent; insights from the randomised ABSORB Japan trial[J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(9):1090-1101.

(收稿:2017-12-17 修回:2018-03-22)

(本文编辑:胡晓静)