

# 冠状动脉支架的历史发展与未来展望

孙钺 综述 肖践明 审校

(昆明医科大学第一附属医院心脏内科, 云南 昆明 650032)

**【摘要】** 心脏冠状动脉支架是治疗冠心病的重要器材。冠状动脉支架的产生以及发展显著影响了临床对冠心病治疗的效果与预后。现介绍冠状动脉支架的发展历史与未来展望并阐述其对冠心病临床治疗的相关影响。

**【关键词】** 冠状动脉支架; 冠心病; 未来展望

**【中图分类号】** R541.4; R318.1

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2016.01.007

## Historical Development and Future Prospects of Coronary Artery Stents

SUN Yue, XIAO Jianming

(Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China)

**【Abstract】** Heart coronary artery stents is important equipment for the treatment of coronary heart disease. The production and development of coronary artery stent significantly influence the clinical effect and prognosis of coronary heart disease treatment. This paper introduces the development history and future outlook of coronary stents and its related impact on the clinical treatment of coronary heart disease.

**【Key words】** Coronary artery stents; Coronary heart disease; Perspectives

冠状动脉粥样硬化性心脏病在临床上简称为冠心病, 该病的发病是由于冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞, 和/或因冠状动脉功能性改变(痉挛)导致心肌缺血缺氧或坏死而引起的心脏病。据文献报道, 美国全年冠心病死亡人数达 40 万例, 新发冠心病患者数达 78.5 万例, 在心脏疾病和脑卒中患者每 6 例死亡即有 1 例为冠心病<sup>[1]</sup>。目前中国尚无相关统计, 但有学者估计中国心血管病(包括高血压、冠心病、心力衰竭和脑卒中)患者数 2.3 亿, 其中心肌梗死患者即有 200 万<sup>[2]</sup>。

随着冠心病被人类不断认识与了解, 对于该病的临床治疗也在不停的发展。世界上第一例经皮腔内冠状动脉成形术(PTCA)在 1977 年由德国医生 Andreas Gruentzig 实施, 由此开创了介入治疗心脏病的新纪元<sup>[3]</sup>。随着 PTCA 的临床发展, 冠心病介入治疗优势较药物治疗日益彰显。但单纯球囊扩张术后仍有 30%~50% 再狭窄率, 这是由于血管弹性回缩、血管负性重塑及新生内膜过度增生等仍是人们无法解决的难题。到 20 世纪 80 年代初, 阿根廷的一位医生设想用支架撑开硬化、狭窄的心脏冠状动脉以解决 PTCA

的不足, 冠状动脉支架这一革命性理念随之出现。之后经过无数的尝试与探索, 美国强生 Cordis 公司研制并于 1994 年推出的 Palmaz-Schatz 支架成为世界上第一个成功的冠状动脉支架, 很快美国食品和药品管理局(FDA)批准其在美国使用<sup>[4]</sup>。至今 30 余年, 冠状动脉支架经历了金属支架、镀膜支架、可溶性支架的研制历程, 主要材料为不锈钢、镍钛合金或钴铬合金以及可溶性金属镁和生物可降解聚合物等。

### 1 金属裸支架

支架需要一定的轴向柔韧性(flexability), 使其可以通过分支角度较大、弯曲迂回、方向不定的冠状动脉; 并且需要一定的硬度来确保支架能抵抗动脉壁的回弹力, 使其能撑住已被扩开的狭窄动脉内腔并使动脉不会回缩。故而如何将冠状动脉支架做得既韧又硬成为研发冠状动脉支架最初的挑战。当支架在血管内走形时应有较好的射线不透过性, 有利于造影时的准确跟踪, 并且未释放时有较小的体积利于通过更细的导管和/或血管。支架释放后对血管壁的损伤尽量小, 从而减小内膜增生引起的支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR), 同时释放后长度变化要求很小,

利于精确释放。支架置入后利用支架的网孔 (cell windows) 使其侧支通过性好能保持分支血流通畅。支架材料本身还需要使用寿命长, 人体内长期保持其性能, 耐腐蚀抗血栓并且价格不宜太高, 易为患者承受。此外支架置入后要能不影响血管的血流动力学形态<sup>[5]</sup>。支架设计工程师在选材和构造上, 经过不懈努力, 解决了种种难题, 成功地生产出了第一代动脉支架——金属裸支架 (bare-metal stent, BMS)。1986 年, Jacques Puel 和 Ulrich Sigwart 医师在法国图卢兹成功实施了世界上第一例冠状动脉支架术。BMS 的出现使冠心病临床治疗得到了飞跃的发展。目前, 冠状动脉内支架置入相较单纯球囊扩张的再狭窄发生率由 40% ~ 50% 降低为 15% ~ 25%。心脏支架的问世显然改变了人类对以往冠心病治疗的认识及手段, 它使人类对冠心病的治疗又打开了一页新的篇章。但是由于支架是人体组织之外的异物, 从它被置入血管内开始, 支架对机体组织细胞就会产生不同程度的影响, 这些影响有物理性质的也有化学相关的。BMS 在血管内早期可引起炎症反应, 导致细胞黏附和增生、支架内血栓形成、形成伪内膜等。支架长期存留可造成血管慢性损伤、血管中层萎缩、动脉瘤形成以及反应性内膜增生, 最终导致血管再狭窄等问题, 又导致支架内的再狭窄, 最终形成动脉再次狭窄引起冠心病再发。此外, BMS 的长期存留既妨碍血管弹性恢复, 也有血栓形成的风险, 且长期应用双联抗血小板药物易引发出血并发症<sup>[6]</sup>。

## 2 药物涂层支架

为了解决第一代支架的遗留问题, 更多的研究与实验在全世界开展。2001 年欧洲心脏病学会上公布了有关新支架研发的名为 RAVEL 的研究结果, 从此开辟了药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DES)——第二代支架的新纪元。随后出现了一大批各种种类的 DES, 至今国内外不少医药公司都生产出了极具代表性的药物涂层支架, 如: 美国 Boston 公司的 TAXUS 支架、ACS 公司的 Xience V 支架、美国强生公司的 CYOHER 支架、Medtronic 公司的 Resolute 支架以及国内生产的火鸟、乐普、Excell 药物涂层支架等。DES 的基本原理是将一些具有抗凝血和/或抗组织细胞增殖的药物转载在以往金属支架上以期取得对抗 ISR 的目的, 使术后再狭窄率下降 5% ~ 10%。同时, DES 的使用极大地减少了 ISR 的发生, 促进了经皮冠状动脉介入技术在处理复杂病变时的应用和效果。经过多年的临床观察及随访结果显示出了 DES 的显著优势, 其再狭窄发生率与手术后血栓并发症发生率和主要心脏不良事件发生率均在 5% 以下。与 BMS 相比, DES 除了

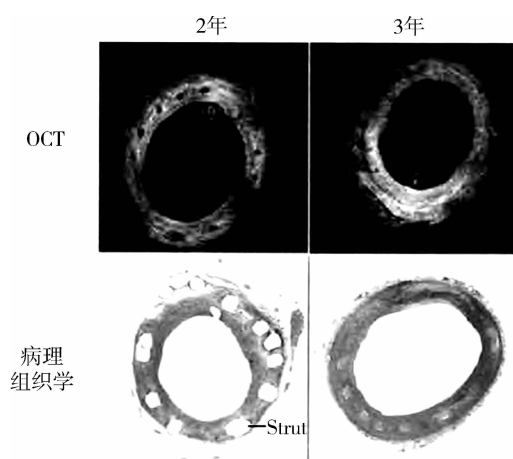
抗增殖的特性外, 其抗炎特性更显著, 可通过抗炎作用来降低再狭窄发生率<sup>[7]</sup>。随着支架载药及药物控制释放技术的进步, DES 在机械支撑病变血管的同时, 从支架表面缓慢释放具有抑制血管平滑肌细胞增生的药物, 其作用于与支架接触的血管壁, 解决了血管弹性回缩、重塑以及内膜的过度增生等问题<sup>[8]</sup>。目前比较有效的涂层药物为西罗莫司 (sirolimus) 和紫杉醇 (paclitaxel)。据统计美国 2003 年 DES 使用率占支架置入患者的 28%, 2004 年就快速增至 75%, 2005 年更高达 91%。那么 DES 是不是最优选择呢? 答案并不乐观。2006 年欧洲心脏病年会上有关 DES 置入术后患者病死率增加报道引起了广泛关注, 之后一系列关于 DES 安全性的研究进一步开展, 越来越多的关于 DES 的远期安全问题被关注。虽然 DES 已经彻底改变了过去 10 年介入心脏病学的实践, 它的功效从未被质疑, 但它的安全性却越来越被关注, 特别是迟发性血栓的形成。这些对支架安全性的关注迅速地促使人们增加了对其安全性的研究, 特别是致力于改进第一代 DES<sup>[9]</sup>。FDA 为此也作出声明, 指出采用永久聚合物载体支架治疗的患者可能由于支架血栓而导致死亡和心肌梗死的发生率有较明显的增加<sup>[10]</sup>。近年来, 更新换代后的第二代 DES 进一步改善了经皮冠状动脉介入术的疗效和安全性, 但 ISR 的发生仍难以避免, 靶病变再次血运重建与晚期支架内血栓等问题仍是 DES 不可否认的缺陷<sup>[11]</sup>。而且, 使用永久性金属支架意味着机体内异物的存在易导致血管炎症和冠状动脉新生粥样硬化发生, 并且坚硬的支架本身也存在阻碍血管恢复舒缩性等问题<sup>[12]</sup>。

在临床应用中, 支架的置入治疗还存在诸如医学伦理方面的问题。2009 年美国报道了 1 例 70 多岁的美国老人在他 50 多岁的时候因为冠状动脉阻塞导致严重的冠心病, 在医生的建议下, 在他阻塞的冠状动脉处置入了冠状动脉支架, 很快病情好转出院, 几个月后该患者再次出现冠心病症状而就医, 造影后发现该患者的冠状动脉又发生了阻塞, 于是再次置入了另一个支架, 在之后的 10 多年里, 这位患者病情反反复复, 最后该患者的冠状动脉里被置入 60 余个冠状动脉支架, 在最近的一次造影时他的整段冠状动脉如同塑料吸管一般。这个病例使我们不得不反思, 永久性置入冠状动脉支架治疗难道就是一劳永逸的方法吗? 难道就真的是冠心病患者的福音吗?

## 3 生物可降解支架

回顾冠状动脉支架走过的历史, 它的发展从未停歇, 因为它如同人类医学其他诸多学科一般总是难以达到理想中的完美。自从冠状动脉支架用于治疗冠

状动脉疾病在 1980 年中期首次被报道后,这种治疗方法被广为开展。从那时起,几十个公司参与研究开发新的对抗再狭窄药物、高分子涂层和新支架制造平台,这些方面已经取得了重大进展。但今天,“理想”的概念面临挑战即专注于患者的健康而构建新的冠状动脉支架设计是十分困难的<sup>[13]</sup>。对于冠心病患者来说,如果能将已经狭窄或堵塞的血管疏通和重塑,而患者完全康复后血管内又能不留下那些干预治疗的痕迹,那么或许这样的治疗才是最完美的。为此新的探索开始了,基于 DES 的经验,新支架的研究已经初见端倪。早在 1988 年完全生物可降解支架 (fully biodegradable scaffolds, FBDS) 的理念便由 Stack 等提出,其原理是如同传统支架一样能提供足够的支撑力,而防止靶血管回缩、有效管腔丧失和重构,而又可以在短期内(2~4 年)生物降解,这样就可以避免留下金属支架,减少甚至消除长时间 IRS 和晚期支架内血栓。到 21 世纪初,比利时科学家报道了这种新型动脉支架在动物实验中的结果。与传统的支架不同,它成功地在体内自行溶解,并被机体吸收(图 1)<sup>[11]</sup>。



注:植入后 2 年部分降解,3 年接近完全降解。OCT:光学相干断层显像;病理组织学:苏木素伊红染色。

图 1 ABSORB BVS 1.0 支架在植入猪冠状动脉后的降解过程

这种新型支架不仅在动脉狭窄时起到了扩张并支撑血管的作用。而且当急性期过去后支架支撑作用完成,血管重新塑形后它可以溶解、消失,从而避免了支架长期存留引起的不良后果如局部炎症反应等问题。这一研究信息传出后引起了世界医学界的广泛关注,无数的科学家、医学家开始了对这一新型支架的研究,一时间关于第三代心脏支架的报道如雨后春笋般纷纷出现。经过一段时间的研究和探讨,目前可以认为新型 FBDS 是心脏介入治疗中的又一重大进展,为冠状动脉性心脏病患者带来新的福音。过去使用传统的永久性金属血管内支架虽然使明显狭窄的动脉恢复,但也同时使其掉进陷阱。存留在动脉内的

支架易导致血管炎症引起晚期再狭窄和支架血栓形成等并发症,并阻碍血管的生理功能恢复。生物可降解支架的出现为克服这些限制提供了无限可能,因为它可以提供临时支撑作用之后又可以消失,将血管从以往的支架限制中解放出来<sup>[14]</sup>。FBDS 在置入初表现出与 BMS 相同的机械支撑力,置入后如同 DES 一样能携带并释放抗增殖药物起到预防血栓形成及再狭窄作用,最终又能在特定的时间内完全降解。这种优点明显减少了晚期及极晚期血栓形成及 ISR 的风险<sup>[15]</sup>。FBDS 有很好的生物相容性无明显排异反应,支架置入后明显降低了血栓形成、新生内膜增生等问题的发生概率,而内皮化更完全<sup>[16]</sup>。

全世界对于各类 FBDS 的研究广泛开展,目前生物可降解支架的研究成果按制造材料不同可分为 3 大类,包括可降解聚合物支架、可降解镁合金支架、可降解铁合金支架,这三类支架在生物相容性、聚合物的构成和降解时间、抗增殖剂药物动力学、力学支撑性等特点上各有优劣<sup>[17-18]</sup>。目前相关的研究文献报道中未发现哪一类生物可降解支架比其他种类的生物可降解支架更有优势。

### 3.1 生物可降解聚合物支架

生物可降解聚合物目前常用的材料有:聚乳酸、聚羟基乙酸、聚丁二酸丁二醇酯、聚己内酯、聚羟基烷酸酯 (poly-hydro-xyalkanoates) 和聚乳酸/聚羟基乙酸共聚物,生物可降解聚合物支架的降解时间及力学支撑力可根据材料所占比例进行调控。目前全世界有许多大型医药公司生产出了各有特点的生物可降解聚合物支架,如:美国雅培公司生物可降解支架 (bioresorbable vascular scaffold, BVS)、美国 REVA 医药公司研发的多聚碳酸酯(碘化酪氨酸烷基) REVA 支架等,但目前生物可降解聚合物支架仍处于临床研究阶段,全世界许多研究中心都参与了相关研究。从目前现有的研究报道中可见生物可降解聚合物支架在冠心病临床治疗中的疗效与安全性是卓越的,但仍需长时间及大样本的病例随访(图 2)<sup>[19]</sup>。

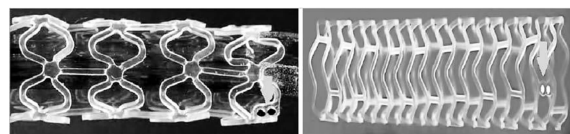


图 2 第一代和第二代 BVS 生物可降解冠状动脉支架

### 3.2 生物可降解镁合金支架

生物可降解聚合物支架最大的缺点是力学支撑力不足,虽然可通过改变材料中各聚合物比例来调整支架的支持性,但到目前为止仍没有一款支撑力令人满意的聚合物支架研发出来,并且生物可降解聚合物在 X 光透视下很难清楚显影,这也给支架置入手术及

临床复诊带来了一定难度。相较 FBDS,生物可降解金属支架在上述方面更有优势,目前研发成功的生物可降解金属支架分为生物可降解镁合金支架和生物可降解铁合金支架两种。

镁合金支架在体内可降解生成镁离子,作为人体必需微量元素之一的镁离子对人体无任何伤害性,镁合金支架自然在置入体内后也不会引起排异反应等问题,并且其能提供与传统金属支架相同的支撑力,在对抗血管回缩力上较 FBDS 更有优势。但由于镁为活性较高的金属,其置入人体 3 个月内就会基本降解完毕。降解速度过快,导致不能提供足够的径向支持力,较降解慢得多的 FBDS,其更容易导致再狭窄的发生<sup>[20]</sup>。目前针对可降解镁合金支架的研究仍在进行,期待通过对其材料成分的比例调整达到延长支架的降解时间,获得期望的支撑效果。

3.3 生物可降解铁合金支架

铁也是人体必需的微量元素之一,与镁相比其拥有与镁相同的无害、无排异等优点,且铁的降解速率较镁更慢,降解时间足够长,可以达到期望的血管内支撑效果。并且铁合金支架在力学支撑力上也更为出色,而且铁合金拥有更清晰的 X 光显影性及核磁共振兼容性,有益于介入手术时的观察及术后复诊需求,同时又能克服传统金属支架置入后不能行核磁共振检查的弊端。目前铁合金支架仍处于研制阶段,从部分文献报道的动物实验结果中可见可降解的铁合金支架的前景广阔,是未来可降解支架材料类型中极被看好的一种(表 1)。

表 1 铁合金支架的动物实验

材料 (报道时间)	置入动物的 部位及时间	结果	引自
Fe(2001)	新西兰白兔 的降主动脉, 18 个月	无促凝作用,有轻度炎症反应,没有 系统性毒性	文献[21]
Fe(2006)	迷你猪的降 主动脉,12 个 月	无系统性毒性,内 皮增生与正常对 照组无异	文献[22]
Fe(2008)	猪冠状动脉 28 d	铁支架是安全的	文献[23]

虽然可降解支架目前均处于临床研究当中,制造技术尚不成熟,临床疗效仍需长时间观察,并且还需要面对诸如机械性能、支架厚度、降解速度、炎症反应、药物洗脱速度等问题与挑战,但相信革命性的第三代冠状动脉支架将会为治疗冠心病开辟新的纪元。

综上所述,冠状动脉支架的出现打破了以往对于

冠心病治疗的限制,随之衍生出了许多重要且有效的冠心病治疗理论及手段,这些成就成为了现代医学治疗冠心病的基石,直至今天仍广泛应用于临床治疗。伴随着心脏支架的历史发展,冠心病的临床治疗也日新月异。虽然第三代心脏支架仍处于科研探索期,但以目前对于血管内可溶性支架的研究报道来看,对于第三代心脏支架应用于临床治疗前景是非常乐观的。BVS 已在欧洲、亚太部分地区和拉丁美洲共 30 多个国家与地区正式投入临床研究。目前正在美国进行临床试验,以期获得美国 FDA 批准。近年来许多文献均报道了针对 BVS 的临床试验结果,表明其在急性冠状动脉综合征、冠状动脉复杂病变的治疗上优势显著<sup>[24-25]</sup>。2013 年来自美国经导管心血管治疗(TCT)会上的相关报告也十分引人注目。报告中将 Absorb 系列试验(FBDS)与 SPIRIT 系列试验(DES)中置入了单个 3.0 mm×18 mm Xience V 支架的患者进行倾向性数据匹配分析,发现 BVS 的安全性和近期临床疗效与市场上最好的 DES 相似,长达 4 年的临床疗效观察中 BVS 则好过 DES;同时发现,BVS 对糖尿病患者的安全性及临床疗效与市场上最好的 DES 相似;此外还惊喜地发现,使用 BVS 的患者术后 1 年的心绞痛发病率明显低于 Xience V 支架,这是 BVS 的一个独特优势<sup>[26]</sup>。2013 年 8 月 5 日由复旦大学附属中山医院导管室成功完成国内首例 BVS 置入术,拉开了国内 ABSORB China RCT 临床研究的序幕,该研究计划入选 50 例患者,平均随访 5 年,这将为 BVS 在中国的应用提供更多的循证医学证据<sup>[27]</sup>。心脏支架的未来发展或许将会引起另一场临床心血管病治疗的革命,为无数冠心病患者造福。从长远来看,研制生物可降解、具有更高生物相容性和组织整合性的血管支架材料已经成为血管支架材料发展的未来趋势,尤其是具有能抑制平滑肌增生和促进内皮化生物特性的可吸收支架将是未来理想冠状动脉支架的标准。

[ 参 考 文 献 ]

[1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2012, 125(22): e1002.

[2] 陈伟伟, 高润霖, 李莹, 等. 卫生部心血管病防治研究中心: 中国心血管病报告 2011 [R]. 北京: 中国大百科全书, 2011: 4-6.

[3] 李田昌. 冠心病介入治疗现状[J]. *中国全科医学*, 2007, 10(16): 1317-1320.

[4] 谭永智. 美国心血管介入治疗器械市场介绍[EB/OL]. [http://md.tech-ex.com/2012/article\\_0101/17361.html](http://md.tech-ex.com/2012/article_0101/17361.html), 2012-01-01.

[5] Henry M. State of the art: which stent for which lesion in peripheral interventions? [J]. *Tex Heart Inst J*, 2000, 27(2): 199-126.

[6] 张茵. 生物及金属可降解支架在冠状动脉粥样硬化性心脏病介入治疗中的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2013, 34(1): 38-41.

[7] 马丽娟, 高明宇. 冠状动脉支架材料与炎症反应[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(21): 3887-3890.

- [8] 徐海峰. 血管内支架表面生物涂层材料与血管内再狭窄[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(51): 9667-9670.
- [9] Garg S, Bourantas C, Serruys PW. New concepts in the design of drug-eluting coronary stents[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2013, 10(5): 248-260.
- [10] 董思远. 心脏支架材料的比较应用研究[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(12): 728-730.
- [11] 何国祥. 生物可降解冠状动脉支架研究进展[J]. 遵义医学院学报, 2014, 37(2): 125-131.
- [12] Muramatsu T, Onuma Y, Zhang YJ, et al. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention; the stent of the future[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2013, 66(6): 483-496.
- [13] Neamtu I, Chiriac AP, Diaconu A, et al. Current concepts on cardiovascular stent devices[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2014, 14(6): 505-536.
- [14] Zhang Y, Bourantas CV, Farooq V, et al. Bioresorbable scaffolds in the treatment of coronary artery disease[J]. *Med Devices (Auckl)*, 2013, 6: 37-48.
- [15] 陈佳慧, 沈雳, 王齐兵, 等. 冠状动脉生物可降解支架设计与应用: 材料学的进一步革新将带来什么? [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2007, 14(6): 4878-4888.
- [16] 席玉胜. 可降解心血管支架材料发展的优势与趋势[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(34): 6397-6400.
- [17] Sammel AM, Chen D, Jepson BN, et al. New generation coronary stent technology—is the future biodegradable? [J]. *Heart Lung Circ*, 2013, 22(7): 495-506.
- [18] Muramatsu T, Onuma Y, Zhang YJ, et al. Progress in treatment by percutaneous coronary intervention; the stent of the future[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2013, 66(6): 483-496.
- [19] Gogas BD, Farooq V, Onuma Y, et al. The ABSORB bioresorbable vascular scaffold: an evolution or revolution in interventional cardiology? [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2012, 53(4): 301-309.
- [20] 沈莹冉. 生物可降解冠状动脉支架的研究进展[J]. 外科研究与新技术, 2014, 3(4): 267-274.
- [21] Peuster M, Wohlsein P, Brüggemann M, et al. A novel approach to temporary stenting: degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal—results 6-8 months after implantation into New Zealand white rabbits[J]. *Heart*, 2001, 86(5): 563-569.
- [22] Peuster M, Hesse C, Schloo T, et al. Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta[J]. *Biomaterials*, 2006, 27(28): 4955-4962.
- [23] Waksman R, Pakala R, Baffour R, et al. Short-term effects of biocorrodible iron stents in porcine coronary arteries[J]. *J Interv Cardiol*, 2008, 21(1): 15-20.
- [24] Dudek D. Bioresorbable vascular scaffolds in patients with ACS—The multicenter registry in Poland; POLAR ACS[R]. *EuroPCR meeting*, 2013.
- [25] van Geuns RJ. BVS Expand: first results of wide clinical applications of bioresorbable vascular scaffold[R]. *EuroPCR meeting*, 2013.
- [26] 周力, 孙颖, 陈晖. 全吸收式生物可降解支架在冠心病介入治疗中的应用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2014, 22(4): 262-264.
- [27] 葛均波. 冠心病介入治疗的过去、现在和未来[J]. 遵义医学院学报, 2014, 37(1): 1-5.

收稿日期: 2015-06-30 修回日期: 2015-10-20