

# 无载体含药物洗脱支架研究进展

陆鑫<sup>1</sup> 张华<sup>2</sup>

(1. 徐州医科大学研究生院, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学江阴临床学院江阴人民医院心内科, 江苏 江阴 214400)

**【摘要】**近年来,经皮冠脉介入术已成为冠心病血运重建的主要方法。药物洗脱支架的诞生,为解决支架植入后的再狭窄带来了新希望。现简要综述新一代药物洗脱支架——无载体药物洗脱支架的临床应用。

**【关键词】**经皮冠脉介入术;无载体;药物洗脱支架

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.07.017

## Polymer-free Drug-eluting Stent

LU Xin<sup>1</sup>, ZHANG Hua<sup>2</sup>

(1. *Xuzhou Medical University Graduate School, Xuzhou 221000, Jiangsu, China*; 2. *Department of Cardiology, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin Clinical College, Xuzhou Medical University, Jiangyin 214400, Jiangsu, China*)

**【Abstract】**In recent years, percutaneous coronary intervention has become the main method of revascularization of coronary heart disease. The birth of drug-eluting stents has brought new hope for resolving restenosis after stent implantation. This article briefly reviews the clinical application of a new generation of drug-eluting stents-polymer-free drug-eluting stents.

**【Key words】**Percutaneous coronary intervention; Polymer-free; Drug-eluting stent

近年来,冠心病发病率逐年升高,成为威胁人类生命健康的主要杀手。微创化的介入治疗正在逐渐代替外科冠状动脉搭桥手术,成为近 40 年冠心病手术治疗的主流。而药物洗脱支架(DES)的问世更是冠心病介入治疗的新一代里程碑,但 DES 的晚期血栓是临床上无法避免的。因此新一代 DES——无载体 DES 应运而生,它既具有金属裸支架的安全性,又具有 DES 的有效性,现就无载体 DES 研究进展做一综述。

### 1 冠状动脉介入治疗历史

自第一例单纯球囊扩张(PTCA)的成功开展,至今已有 40 余年历史,经皮冠脉介入术发展道路虽崎岖,但成果也是丰硕的。1977 年格林特茨格为一名男性成功开展了 PTCA<sup>[1]</sup>,自此冠心病介入治疗拉开了帷幕。但之后的随访研究显示,PTCA 术后的再狭窄率为 30%~50%<sup>[2]</sup>。一位阿根廷医生设想用支架撑开硬化的冠状动脉,以此解决 PTCA 后的再狭窄问题。随之,美国强生公司设计了世界上第一个冠状动脉支

架,从此拉开了支架改革的序幕。与 PTCA 相比,金属裸支架降低了再狭窄率,但妨碍了血管弹性回缩,也造成了血管的慢性炎症,更易增加支架植入术后的血栓风险。为解决第一代支架遗留的问题,DES 的出现成为了介入治疗的又一次革命,它将支架内再狭窄降至 10% 以下<sup>[3]</sup>,且术后血栓发生率和主要心血管不良事件(MACE)发生率均控制在 5% 以内,但随之而来的问题就是晚期血栓<sup>[4]</sup>。新一代 DES——无载体 DES,降低了支架对血管内膜的致敏性,从而减少了晚期血栓的发生,是当前市场上较为流行的新型支架。第三代生物可吸收支架发展方兴未艾,其挣脱了金属支架的桎梏,但面临的挑战也是前所未有的,可望成为新一代冠心病治疗的标准。

### 2 无聚合物载药涂层技术

为消除聚合物载体的高致敏性及致炎作用,无聚合物载药技术设计而出。在支架表面设计出一种非聚合物载药层且可降解的载体,将药物溶解在其中,经过约两年的时间,载体可基本降解,只剩一个裸支

架。也有在消除了聚合物载药层之后,通过在支架表面制造出纳米孔<sup>[5]</sup>或者对支架梁表面进行预处理来储存及释放药物<sup>[6]</sup>,根据载药方式可分为纳米微孔预载药型、支架梁表面结晶化预载药型、支架梁表面粗糙化预载药型、微槽/微盲孔预载药型和后载药型。另外,还可以通过对药物活性的重构,将药物以共价键的形式结合,通过化学沉淀法或以晶体的形式依附在支架表面。

### 3 最新进展

新一代无载体 DES 包括:德国 Translumina 公司的 Yukon 支架、意大利 Sorin 公司的 Janus 支架、乐普公司的 Nano 支架、微创公司的 Firehawk 支架等。

#### 3.1 Yukon 支架

德国 Translumina 公司于 2005 年率先研发出新一代无载体 DES Yukon 支架。Yukon 支架采用了钴铬合金,不仅保证了支架的灵活性,也保证了其径向强度。该支架内含微孔,采用即时涂层技术,其中包含涂层装置和一次性芯套,将西罗莫司喷涂在微孔上<sup>[7]</sup>,以达到储存与释放的作用。相比于聚合物 DES, Yukon 支架结构的优异设计增加了它的耐久性。其在体外小猪冠状动脉模型中, Yukon 支架与 Cypher 支架和金属裸支架对比,结果表明了其能够降低狭窄率和减少新生内膜面积,内皮愈合程度三种支架无明显差异,在体外证明了 Yukon 支架的有效性<sup>[8]</sup>及安全性<sup>[9]</sup>。在体内临床试验中, ISAR-TEST 研究<sup>[9]</sup>将 Yukon 支架与 Taxus 支架进行直接对比,为更进一步证明其有效性。该实验入选了 450 例患者,随机分为 Yukon 组和 Taxus 组, 450 例患者均为新发冠心病患者,观察的主要终点为靶病变血管再重建率和 MACE 发生率。5 年随访显示, Yukon 组 MACE 发生率为 27.3%, Taxus 组为 31.7%; Yukon 组靶病变血管再重建率为 16.5%, Taxus 组为 16.4%; 其他次要终点两者之间并无明显差异。最终试验结果证明 Yukon 支架与聚合物 DES 相比效果并无显著差异。

#### 3.2 Janus 支架

意大利 Sorin 公司研发的 Janus 支架,是目前市场上唯一装置了 Carbofilm™ 热解碳高生物相容性涂层的支架<sup>[10]</sup>,其优点在于能够抗血小板且能够缩短抗血小板药物服用时间<sup>[11]</sup>(目前研究表明缩短为 3 个月),降低晚期血栓的发生率。聚合物载体也由独特的药物释放支架代替, Janus 支架将免疫抑制剂他克莫司储存在支架外表面的雕纹中,保证药物能够释放到靶病变血管的血管壁。现实世界的临床研究中<sup>[12]</sup>,在 2 个独立的医学中心,共有 192 例患者植入 Janus 支架,但最终研究结果表明, Janus 支架植入后的 MACE、靶病

变血运重建和支架内血栓形成均高于 DES。虽然此实验选择了高风险人群作为研究对象,但仍需要进一步的研究来证实其在现实世界中的安全性及有效性。

#### 3.3 Nano 支架

另一种国产无聚合物载体 DES——Nano 支架,在支架表面打造出纳米级微孔<sup>[13]</sup>,装载了雷帕霉素,通过控制纳米微孔的尺寸和分布将药物缓慢释放到血管壁。Nano 支架药物释放周期为 1~2 个月, 3 个月后完成裸支架的修复,能够完全释放药物。N-FIM 试验是由北京大学第一人民医院霍勇教授联合多家医院进行的临床研究,是一个前瞻性、多中心、平行性研究, Nano 支架直接与乐普公司的 Partner 支架做对比。共入选了 291 例 de novo 患者<sup>[14]</sup>,随机分为 Nano 支架组和 Partner 支架组,观察 Nano 支架的安全性和有效性,主要终点为 6~9 个月支架内和节段内管腔丢失。6~9 个月的造影随访显示, Nano 支架能够有效预防再狭窄,两个支架的管腔丢失并无显著性差异。24 个月的随访结果,两者在 MACE 发生率和靶血管血运重建率等方面均无显著差异。Nano 支架的有效性和安全性已被大规模临床试验证实。成永霞等<sup>[15]</sup>研究显示, Nano 支架可有效降低外周血清炎症因子,减少不良事件的发生。陈新军等<sup>[16]</sup>的一项随机对照研究关于 Nano 支架与 Endeavor 支架术后 1 年的随访结果显示,两者的临床疗效及安全性并无显著差异。

#### 3.4 Firehawk 支架

Firehawk 支架使用聚乳酸作为载体,但聚乳酸能够在半年左右的时间降解为二氧化碳和水。并且 Firehawk 支架采用独特的激光单面刻槽技术<sup>[17]</sup>及靶向洗脱技术,在极其坚硬的钴铬合金上刻出 600 个凹槽,避免了在无效面上载药<sup>[18]</sup>,从而避免了药物对内皮细胞的抑制,使药物以点灌方式精准地扩散到病变区。这种技术在提升了药物有效性的同时也降低了药物使用量,其载药量只有同代支架的 1/3。在欧洲 10 个国家 21 所医院对 Firehawk 支架进行的大规模临床研究中<sup>[19]</sup>,将 Firehawk 支架与国际公认的药物支架“金标准”雅培的 Xience 支架进行比较。1 653 例患者被随机分为 Firehawk 组( $n=823$ )和 Xience 组( $n=830$ ),随访 12 个月,主要终点为靶病变失败,还包括心源性死亡、靶血管心肌梗死或缺血驱动的靶病变血运重建情况。12 个月时,有 65 例 Firehawk 患者和 66 例 Xience 患者失访,最终结果显示, Firehawk 组 46 例(6.1%)和 Xience 组 45 例(5.9%)出现靶病变失败(95% CI 2.2~2.6)。12 个月时缺血驱动的血运重建或支架血栓形成率无明显差异。176 例入选血管造影的亚组,其中 Firehawk 组支架晚期管腔丢失 0.17 mm

(SD 0.48), Xience 组 0.11 mm (SD 0.52),  $P = 0.48$ 。最终的评估证实 Firehawk 支架可以作为临床上治疗缺血性冠心病的替代支架。

#### 4 无聚合物载体 DES 优缺点

无载体 DES 的优点是显而易见的, 聚合物载体的去除, 降低了聚合物对血管的长期不利影响<sup>[20]</sup>, 也减少了因为聚合物引起的炎症反应。药物也不会再在聚合物内残留, 100% 药物的释放能够加速促进内皮的愈合。在药物释放完后, DES 会修复成为一个裸支架, 即拥有了金属裸支架的安全性, 降低了晚期血栓发生率<sup>[21]</sup>, 减少了晚期追赶现象的发生。同时, 由于没有了聚合物, 理论上提供了缩短双抗血小板药物疗程的可能<sup>[22]</sup>。与其他 DES 比较, 无聚合物载体支架有更明显的成本效果优势。虽然其优点很明显, 但是其缺点也是不可忽略的。微孔载药在一定程度上给手术操作增加了难度, 使得无载体 DES 对于一些复杂病变的血管不适宜使用。除此之外, 有多项研究表明, 无载体药物支架不稳定的载药方式和药物释放曲线影响了支架的作用<sup>[23-25]</sup>。还有一些问题就是, 药物释放完全后剩下的裸支架对未来可能进行的外科手术和再次经皮冠脉介入术造成麻烦。

综上所述, 无载体 DES 的开发对目前 DES 存在的问题是有所改善的。不仅能降低晚期血栓发生率, 且能缩短双联抗血小板疗程, 让人们在无载体 DES 的前景充满了希望。但是, 无载体 DES 存在的工艺缺陷也让人们深深地认识到, 无载体 DES 还有很长的路需要走。在保证现有疗效和安全性的基础上, 怎样才能让临床医生更方便的操作, 让患者获得更有效的治疗, 是目前亟需解决的问题。

#### 参考文献

- [1] 孙敏, 肖践明. 冠状动脉支架的历史发展与未来展望[J]. 心血管病学进展, 2016, 37(1): 23-27.
- [2] Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC, et al. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA): a report from the PTCA registry of the national heart, lung, and blood institute [J]. *Am J Cardiol*, 1984, 53(12): 77-81.
- [3] 张新勇, 马长生. 药物洗脱支架与支架内再狭窄[J]. 临床心血管病杂志, 2009, 25(7): 486-487.
- [4] 陈纪林, 黄静涵, 杨跃进, 等. 比较不同药物洗脱支架置入后晚期血栓形成的发生率[J]. 中国循环杂志, 2009, 24(6): 406-409.
- [5] 董何彦, 马宗民, 程增兵. 新型无聚合物微孔载药支架的研究[J]. 辽宁师范大学学报, 2012, 35(1): 99-103.
- [6] 宋彩霞, 周超, 张海军. 药物洗脱支架载药及药物释放动力学研究进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2018, 42(3): 40-44.
- [7] Ohlow MA, von Kom H, Gunkel O, et al. Incidence of adverse cardiac events 5 years after polymer-free sirolimus eluting stent implantation: results from the prospective Bad Berka Yukon Choice registry [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2014, 84(7): 1080-1086.
- [8] Wessely R, Hausleiter J, Michaelis C, et al. Inhibition of neointima formation by a novel drug-eluting stent system that allows for dose-adjustable, multiple, and on-site stent coating [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(4): 748-753.
- [9] King L, Byrne RA, Mehili J, et al. Five-year clinical outcomes of a polymer-free sirolimus-eluting stent versus a permanent polymer paclitaxel-eluting stent: final results of the intracoronary stenting and angiographic restenosis - test equivalence between two drug-eluting stents (ISAR-TEST) trial [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2013, 81(1): 23-28.
- [10] O'Brien B, Zafar H, Ibrahim A, et al. Coronary stent materials and coatings: a technology and performance update [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(2): 523-535.
- [11] Anthony G, Ivan DS, Bernard C, et al. Inhibition of restenosis with a paclitaxel-eluting, polymer-free coronary stent: the European evaluation of paclitaxel Eluting Stent (ELUTES) trial [J]. *Circulation*, 2004, 109(4): 487-493.
- [12] Romagnoli E, Leone AM, Burzotta F, et al. Outcomes of the tacrolimus drug-eluting Janus stent: a prospective two-centre registry in high-risk patients [J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2008, 9(6): 589-594.
- [13] Meng-yue Y, Hai-hua Z, Bo X, et al. A novel polymer-free dual-drug eluting stent with nanotechnology [J]. *South China J Cardiol*, 2013, 14(3): 204-210.
- [14] Zhang Y, Chen F, Muramatsu T, et al. Nine-month angiographic and two-year clinical follow-up of polymer-free sirolimus-eluting stent versus durable-polymer sirolimus-eluting stent for coronary artery disease: the Nano randomized trial [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2014, 127(11): 2153-2158.
- [15] 成永霞, 邵芳, 周庆国. Nano 无载体药物支架对血清炎症因子的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(15): 2828-2831.
- [16] 陈新军, 郑若龙, 黄凤娇, 等. 无载体含药物洗脱支架治疗冠状动脉狭窄的临床疗效[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(12): 2042-2045.
- [17] 金慧, 李猛. 新型生物可降解单面刻槽载药靶向支架对冠状动脉内膜增生的影响[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(26): 4222-4227.
- [18] Li C, Guan C, Zhang R, et al. Safety and efficacy of a novel abluminal groove-filled biodegradable polymer sirolimus-eluting stent for the treatment of de novo coronary lesions: final five-year results of the patient-level pooled analysis from the TARGET I and TARGET II trials [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(S1): 818-824.
- [19] Lansky A, Wijns W, Xu B, et al. Targeted therapy with a localised abluminal groove, low-dose sirolimus-eluting, biodegradable polymer coronary stent (TARGET All Comers): a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10153): 1117-1126.
- [20] Konigstein M, Banai S, Herz I, et al. Polymer-free drug-eluting stent in unselected patient population: a single center experience [J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2014, 15(6-7): 350-353.
- [21] Im E, Hong MK. Drug-eluting stents to prevent stent thrombosis and restenosis [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2016, 14(1): 87-104.
- [22] Cassese S, de Luca G, Villari B, et al. Reduced antiplatelet therapy after drug-eluting stenting: multicenter Janus Flex carbostent implantation with short dual antiplatelet treatment for 2 or 6 months-MATRIX study [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 80(3): 408-416.
- [23] Park DW, Hong MK, Mintz GS, et al. Two-year follow-up of the quantitative angiographic and volumetric intravascular ultrasound analysis after nonpolymeric paclitaxel-eluting stent implantation: late "catch-up" phenomenon from ASPECT Study [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48(12): 2432-2439.
- [24] Iofina E, Langenberg R, Blindt R, et al. Polymer-based paclitaxel-eluting stents are superior to nonpolymer-based paclitaxel-eluting stents in the treatment of de novo coronary lesions [J]. *Am J Cardiol*, 2006, 98(8): 1022-1027.
- [25] Lansky AJ, Costa RA, Mintz GS, et al. Non-polymer-based paclitaxel-coated coronary stents for the treatment of patients with de novo coronary lesions: angiographic follow-up of the DELIVER clinical trial [J]. *Circulation*, 2004, 109(16): 1948-1954.

收稿日期: 2019-04-10