

• 综述 •

介入治疗与冠状动脉支架的最新应用

敖宁建

【关键词】 介入治疗； 心血管疾病； 冠状动脉； 支架

心血管疾病目前已被公认为人类的“第一杀手”，全球每年约有 1 700 万人死于该病。在美国，每 4 名死亡者中就有 2 名死于心、脑、肺血管疾病，每年仅用于治疗冠心病和高血压的费用就已经超过 2 260 亿美元。

随着人民生活水平的提高、生活节奏的加快和生活方式的改变，心、脑血管疾病的发病率和死亡率在中国呈现增加和低龄化态势，我国每 10 名死亡者中就有 4 名死于心、脑、肺血管疾病，治疗费用超过 2 000 亿元人民币。目前我国约有 2 000 万人患有冠状动脉(冠脉)疾病，需接受手术的患者已达 400 万人，估计到 2005、2006 年，我国冠心病易发群体人数将达到 3.57 亿人。

冠脉内支架置入术目前已被广泛应用于心血管疾病的治疗。现对介入治疗以及最新使用的冠脉支架产品和存在的问题及前景进行探讨。

1 介入治疗

介入治疗是近 10 年来发展迅速的一种先进的非手术临床治疗技术，与传统治疗方法相比，具有创伤小、风险低、省时、住院时间短、术后复原快等优点。

目前，介入治疗几乎涉及临床各科室，在治疗心血管疾病上的疗效和意义尤其突出，应用最广泛的是冠脉支架置入术。冠脉支架置入是通过一侧股动脉穿刺，在 X 线透视监护下，将支架系统送达狭窄部位后，使支架扩张释放，撑开狭窄的血管壁，保证血管腔的畅通，从而减少心肌梗死的发生。

介入治疗在世界各地已经被普遍使用，2001 年全球进行冠心病介入治疗的人数为 160 万例；到 2005 年全球每年心血管介入手术约达 240 万例。

基金项目：国家自然科学基金资助项目(30160012)

作者单位：510632 广州，暨南大学生物医学工程研究所

作者简介：敖宁建(1962-)，男(汉族)，福建福鼎人，医学博士，研究员 (Email: aoningjianao@163.com)。

我国是一个人口大国，因老龄化及创伤和疾病造成血管缺损和功能性障碍的人数居世界之首。在降低冠心病病死率上卓有疗效的心血管介入治疗在中国正逐渐为患者所接受。统计数字表明，2001 年我国有 1.6 万例患者采用了冠脉支架置入术，2002 年完成 2.5 万例，并且每年以 30%~40% 的速度增长。预计到 2010 年将有 60 万~70 万患者接受介入性治疗。急诊介入手术的成功开展使我国心肌梗死的病死率由原来的 10% 下降到 5% 以内。

然而，介入治疗也面临着重大挑战，即在血管原位置出现再狭窄。在全球所有的血管成形术或支架放置病例中，约有 15%~30% 的患者会在几个月内发生再狭窄，复杂病例可出现高达 50% 的再狭窄率。因此，支架置入后再狭窄的发病机制、预防和治疗是目前冠心病研究的热点。

2 冠脉支架种类及其最新应用

2.1 金属裸支架^[1]：1957 年，Sigwart 等首先将金属支架用于治疗经皮冠脉腔内成形术(PTCA)后的血管急性闭塞和再狭窄。目前，已开发研制了多种类型金属支架，主要分成自扩张式支架和球囊扩张式支架两大类。

金属裸支架存在亚急性血栓形成、抗凝带来的出血并发症、并发冠脉瘤、屈曲性不匹配以及置入支架的血管亦可发生再狭窄等不足。使用金属裸支架的血管再狭窄发生率约为 20%~35%。

2.2 药物涂层支架：近年推出的新型药物涂层支架能有效地解决金属裸支架存在的问题，使血管再狭窄发生率低于 10%，被称为是“冠心病治疗史上的一次革命”。

2.2.1 雷帕霉素(rapamycin, RPM)涂层支架^[2-4]：RPM 是链球菌属细菌自然发酵产物，于 1975 年由加拿大 Ayerst 研究所发现，是一种疏水性大环内酯类抗生素，白色结晶，分子式 $C_{56}H_{89}NO_{14}$ ，相对分子质量为 914.2，易溶于甲醛、乙

醇、丙酮和氯仿等，水中溶解度很低。

RPM 最初确定其有抗真菌作用，后来随着其免疫抑制作用的发现，开始应用于移植器官的排异反应。1999 年 9 月经美国食品与药品监督管理局(FDA)批准由 Homeproducts 公司首次推行上市。RPM 在 1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 浓度时即可抑制 DNA 合成和细胞生长。RPM 不仅对多种自身免疫性异常有显著疗效，且在不同种类的器官移植动物模型上显示出显著的抗排斥反应活性。

RPM 涂层支架可有效预防急性、亚急性及后期靶血管的闭塞，改善患者的长期预后。支架置入 6 个月后，再狭窄率为 0；置入 210 d 的主要心脏事件(死亡、非致命性心肌梗死、完全血管闭塞)发生率为 3.3%，对照组为 27.1%。RPM 呈剂量依赖性抑制内膜增殖，不能完全抑制支架再狭窄进程，尚无研究证实其在外周血管中取得较满意的效果。

RPM 长期规律地应用可引起头痛、多关节痛、轻度口腔炎、痢疾、皮肤症状、脊髓抑制(无症状性血小板减少)、高脂血症和过度免疫抑制等。

2.2.2 紫杉醇(paclitaxel)涂层支架^[5]：紫杉醇是一种由短叶红豆杉树皮提取的二萜类化合物，具有较强的抗细胞增生、移行和信号转录作用，已被证实能抑制平滑肌细胞(SMC)增殖和迁移。患者置入紫杉醇涂层支架后 1、6、9 和 12 个月均未出现支架血栓；6 个月后支架再狭窄率为 7.8%~7.9%；12 个月的发生率仍很低；无支架边缘狭窄、管径丢失或延迟性支架内血栓形成现象。

2.2.3 肝素涂层支架^[6]：肝素是硫酸多糖类化合物，是一种天然的凝血抑制剂，注入血液后短期内可防止凝血。肝素预涂的表面能降低补体凝集体系以及血细胞的活化。涂覆肝素的血管支架抗凝血能力大大提高，对组织增生也有一定的抑制作用。

2.2.4 水蛭素涂层支架^[7]：水蛭素有较强的抗凝血和抗血栓作用，但对血小板功能无抑制作用。

2.2.5 其他药物涂层支架:这些支架包括金属蛋白酶抑制剂涂层支架、血管内皮生长因子涂层支架和 17- β -雌二醇涂层支架等,均是针对不同再狭窄发生机制而设计^[67]。

由于含药缓释血管支架的疗效更佳,其正逐步取代金属裸支架。但接受支架置入术患者出现血浆血小板活化因子(PAF)水平升高、激活过度炎症反应等现象^[69],不同年龄患者使用效果差异大,大于 70 岁人群死亡率高^[10],以及支架内再狭窄等问题仍没有完全解决^[11,12]。此外,除 RPM 涂层支架、紫杉醇涂层支架、肝素涂层支架外,其他几种药物涂层支架的安全性尚待后期研究。

2.3 表面修饰支架^[13]:包括无机材料涂层支架、高分子涂层支架、蛋白修饰支架、内皮细胞固定化支架等,但因未能解决修饰涂层在生物材料表面易脱落等问题,这类支架尚未进入临床应用。

2.4 生物可降解支架(BDS)^[14-19]:Stack 等于 1988 年率先研制开发了 BDS。BDS 的最大特点是在一定时间内完成对血管的机械性支撑作用后,自行降解为 CO₂ 和 H₂O,并随机体的正常代谢排出体外。由于血管急性闭塞一般发生在术中和术后 24 h 内,再狭窄发生高峰大多出现在术后 3 个月,6 个月以后已很少见,因此 BDS 的暂时性存留特点对于急性闭塞和再狭窄的防治较为有利。同时,利用特殊工艺可将特定药物掺入 BDS 中,从而达到定点药物输送和提高局部药物浓度的目的。另外,BDS 也是实施抗血栓、抗增殖药物和血管内局部转基因治疗最为理想的给药媒介。但由于尚未解决许多技术问题,BDS 未能进入临床应用。

暨南大学生物医学工程研究所于 20 世纪 80 年代在国内率先研制成功“心血管球囊二尖瓣扩张导管”,经广东省心血管中心等多家医院使用,效果良好,于 1997 年被国家计委和各部委选定承担“九五”重点攻关项目“研制冠脉支架导管、造影诊断导管和多功能心血管气囊扩张导管”的研究。研究人员在国家自然科学基金支持下进一步对采用的天然乳胶球囊老化与力学性能进行研究,同时,根据目前国内外最新发展,对 BDS 进行了开发研究,目前正在对 BDS 的计算机力学模拟与激光加工成型等方面开展相关工作。

2.5 其他支架^[20]:包括放射性血管支

架和静脉覆盖支架。放射性血管支架通过破坏细胞周期上调蛋白而减慢或者终止细胞增生来达到减少再狭窄的目的。美国 FDA 已批准 γ 和 β 放射性支架的临床应用。但是,放射性支架易产生支架边缘再狭窄,使增生反弹,并形成动脉瘤,应谨慎应用。利用自体静脉覆盖支架,可减少支架血栓的形成和局部组织反应。利用这种方法制作的支架植入体内,89% 的患者在 2 年内没有发生再狭窄。但此方法仍停留在初步研究阶段。

2.6 目前冠脉支架主要产品与市场

2.6.1 市场:2001 年全球进行冠心病介入治疗的 160 万例中,75% 使用了冠脉支架,平均每次手术使用 1.6 个支架,按当时每个支架约 1 200 美元计算,其市场已达 21 亿美元。估计 2005 年支架的市场达 46 亿美元。

中国 40 岁以上的人口中心血管疾病患病率达 4%~7%,如果其中有 5% 的患者接受介入性支架治疗,则可形成 25 亿~30 亿元人民币的市场。因此,中国将是全球最大的支架产品潜在市场。但是,目前采用的进口支架一次手术费用高达 3 万~6 万元人民币,因此,采用支架进行治疗的人数低于全国所有需安装支架人数的 20%。所以,目前急需发展性能稳定、物美价廉的国产产品。

2.6.2 技术:中国在微创技术的应用上与国际同步,制备介入性医学支架和输送系统的技术已基本掌握,但由于对支架材质要求高,国内的材质和工艺难以达到相应的要求,因此,目前国内医院所用球囊和支架均从国外进口。

2003 年,拥有自主知识产权、填补国内空白的第 1 代含药缓释血管支架由浦东留学生企业微创医疗器械(上海)有限公司研制成功,并获准上市,可于 2004—2005 年进入各大医院。2003 年,中国与乌克兰科学家共同研制开发了用于冠脉支架的金属材料及产品;解放军总医院和清华大学材料科学与工程系正在合作研究开发可降解高分子/药物复合材料支架。

2.6.3 国外产品:目前中国市场的心血管支架产品主要来自美国强生公司、波士顿科学国际有限公司、佳腾(Guidant)公司、美顿力(Medtronic)公司等。

2.6.3.1 强生公司产品:2002 年 11 月,美国强生公司旗下的 Cordis 公司推出的心扉(Cypher)RPM 药物释放支架在

中国注册上市。该支架通过对 RPM 的可控性释放来抑制血管平滑肌细胞的生长,降低再狭窄的发生。心扉支架在 2003 年 4 月获得美国 FDA 认证,当时的大规模研究结果使再狭窄率降到了 8%~9%。到现在为止,心扉支架已在欧洲和亚太约 20 个国家和地区应用于临床。心扉支架在中国售价超过 3.6 万元人民币,在欧洲的价格为 2 300 欧元,在美国的售价为 3 195 美元。

2.6.3.2 波士顿科学国际有限公司产品:波士顿科学国际有限公司于 2003 年 4 月在中国市场首次投放 Taxus 紫杉醇药物释放支架。该支架置入后控制式逐步释放紫杉醇,抑制支架内平滑肌细胞过度增生,可使再狭窄率降至 5.5%,且在最难治疗的糖尿病患者身上取得了良好效果。Taxus 支架在中国价格为 18 637 元人民币,在欧洲为 1 800 欧元,在澳大利亚是 3 400 澳元。

2.6.3.3 其他公司产品:主要包括意大利 Sorin 的 Tecnic 晶碳烤瓷冠脉支架、德国 Devon 冠脉支架、爱尔兰 IVT 切割球囊以及其他进口附件,主要是金属裸支架。

2.6.4 国内产品:①微创医疗器械(上海)有限公司推出的第 1 代含药缓释血管支架售价低于 2 万元人民币。②中科院长春光学精密机械与物理研究所与乌克兰科学院物理所、半导体物理所将于 2004 年年底进行金属冠脉支架试生产。

3 冠脉支架的发展方向

3.1 理想血管支架的要求:理想的血管支架必须具有良好的生物相容性、柔韧性、可视性,可靠的扩张性,合适扩张比,支架表面光滑,具有最优的支架表面积,材料易消毒,微环境易控制性等。

3.2 目前使用冠脉支架存在的问题:①药物释放金属支架可导致支架血栓,易产生支架贴壁不全或产生血管瘤等,且不适合用于所有患者,包括对 316 L 不锈钢、RPM、紫杉醇等及其衍生物过敏的患者,无法完全扩张的病变,或存在抗血小板、抗凝治疗禁忌证等,以及最近进行过心脏手术者、孕妇或哺乳期妇女等,都应禁用或慎用。②药物涂层支架不能完全抑制支架再狭窄进程,无法避免假体置入对人体的长期异物影响。因此,目前采用药物涂层血管支架尚未达到理想血管支架的要求。

3.3 冠脉支架的研究与发展方向

3.3.1 药物涂层支架:尽管在药物涂层支架方面存在许多问题,但在目前技术条件下,这种支架仍是最好的产品。因此,必须进一步研究 RPM、紫杉醇等对血管内皮的影响,局部应用的安全有效剂量和时间窗,药物代谢衰减后血管平滑肌增殖是否存在反跳现象,如何改进药物涂层的技术等问题。

3.3.2 BDS:为避免二次手术及其他问题,可在人体特定的病理过程中完成其治疗使命后最终在体内降解消失的 BDS 将是今后冠脉支架发展的重要方向。因此,今后应重点研究:如何在保证 BDS 有良好生物相容性的同时,使其有足够的 X 线可视性和机械强度;如何准确控制所携带的抗凝或抗增殖药物缓慢、持久地释放;降解碎片是否引起结石;支架快速扩张阶段所需热量;支架降解速率和新生细胞生长匹配;支架被完全吸收的时限等。

3.3.3 支架小型化:目前使用的支架尚不能在细小的血管中应用,限制了其治疗效果,因此,血管支架的小型化也将是今后研究的方向之一。

3.3.4 组织工程化血管:通过自体细胞的组织工程化培养,产生新型的血管支架,以替代损伤、病变的血管将是人类心血管病治疗的最高目标。尽管目前有许多问题未能解决,心血管的组织工程化是一个缓慢的进程,但仍是我们研究的终极方向。

可以预料,随着具有优异抗凝血与抗组织增生作用的新型支架的出现,心血管病治疗将进入新的时代,我国人民生活质量将进一步提高。

参考文献:

- 徐国辰. 血管支架的类别及其特性[J]. 心血管病学进展, 1995, 16: 65-67.
- Storger H, Grube E, Hofmann M, et al. Clinical experiences using everolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease[J]. J Interv Cardiol, 2004, 17: 387-390.
- Halkin A, Stone G W. Polymer-based paclitaxel-eluting stents in percutaneous coronary intervention: a review of the TAXUS trials[J]. J Interv Cardiol, 2004, 17: 271-282.
- Mueller P P, May T, Perz A, et al. Control of smooth muscle cell proliferation by ferrous iron[J]. Biomaterials, 2006, 27: 2193-2200.
- 游方. 冠脉药物涂层支架的发展[J]. 福建医科大学学报, 2004, 138: 233-235.
- 陈珏. 药物涂层支架在冠心病治疗中的应用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2003, 3: 269-270.
- 马长生, 聂绍平. 药物洗脱支架——现状与前景[J]. 中国医刊, 2004, 39: 6-9.
- 周玉杰. 血管支架的临床应用[J]. 中国介入心脏病学杂志, 1996, 4: 189-192.
- 赵玉娟, 吴胜群, 姜铁民. 冠状动脉支架术患者血浆血小板激活因子含量的变化[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 186.
- 许家俐, 江洪, 黎明江. 直接经皮冠状动脉腔内成形术治疗急性心肌梗死 7 例[J]. 中国危重病急救医学, 1999, 11: 56.
- 冯丽洁, 沈洪. 冠状动脉血管成形及支架术后再狭窄的处理(Internet 网上病例讨论)[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13: 638-641.
- Wessely R, Pache J, Schomig A. Recurrence of in-stent restenosis in cardiac allograft vasculopathy following implanta-
- tion of a sirolimus-eluting stent [J]. Transpl Int, 2005, 18: 1113-1115.
- 潘长江, 王进, 黄楠. 血管支架内再狭窄的研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2004, 23: 152-156.
- Kandzari D E, James J E, Zidar J P. Coronary artery stents: evaluating new designs for contemporary percutaneous intervention [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2002, 56: 562-576.
- 越勇, 张金山, 崔福高. 生物可降解性血管内支架的制备及其性能研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37: 1036-1042.
- Morton A C, Crossman D, Gunn J. The influence of physical stent parameters upon restenosis[J]. Pathol Biol (Paris), 2004, 52: 196-205.
- 肖越勇, 张金山, 崔福高. 新型生物可降解高分子支架[J]. 中国医疗器械信息, 2004, 10: 12-15.
- Thierry B, Merhi Y, Silver J, et al. Biodegradable membrane-covered stent from chitosan-based polymers [J]. J Biomed Mater Res, 2005, 75: 556-566.
- Vrijhof E J, De Bruine A, Zwinderman A H, et al. The use of a newly designed nonabsorbable polymeric stent in reconstructing the vas deferens: a feasibility study in New Zealand white rabbits[J]. Br J Urol Int, 2005, 95: 1081-1085.
- 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: 590-594.

(收稿日期: 2006-03-14)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

重度全身炎症反应综合征患者肠道菌群和环境的变化

肠道是脓毒症、创伤、休克后受损的重要靶器官。许多动物实验已对细菌移位或肠系膜淋巴结对全身炎症反应综合征(SIRS)和多器官损伤的影响进行了研究,但重症患者肠道菌群和环境的动态变化迄今未得到明确的阐述。最近日本科研人员对重症 SIRS 患者的肠道菌群和环境进行量化研究。研究纳入 25 例达到 SIRS 标准且血清 C-反应蛋白(CRP) > 100 mg/L、在重症监护室(ICU)中接受治疗超过 2 d 的患者。SIRS 患者的病因: 18 例为脓毒症, 6 例为创伤, 1 例为烧伤。研究采用肠道环境培养基或试管技术(高效液相色谱测定 pH 值和 9 种有机酸)对粪便标本进行了菌落量化检测(共 10 个主要菌属,包括双歧杆菌和乳酸杆菌属的计数)。结果发现,与健康志愿者相比,严重 SIRS 患者的厌氧菌总数显著降低(其中“对机体有益的”双歧杆菌和乳酸杆菌属减少更为显著)，“致病性”葡萄球菌及假单胞菌属计数显著升高,总有机酸浓度(尤其是“对机体有益的”短链脂肪酸的浓度,如乙酸、丙酸和丁酸)显著降低,但 pH 显著升高。因此研究者认为,重度 SIRS 患者的肠道菌群和环境发生了显著变化,异常的肠道菌群和环境可能是严重创伤后全身炎症反应的病因之一。

牛梅梅, 周国勇, 编译自《J Trauma》, 2006, 60: 126-133; 胡森, 审校