

血管内金属支架

贺能 树

“支架”一词源于英文“stent”,也可译为支撑器。Stent 是一位牙科医师,他发明了牙科用的印膜材料。这种材料被用来固定体内移植物,可为施行吻合术的管形组织提供支撑。当血管内支架出现后,即以 stent 命名。

现代血管内支架始于 60 年代末。Dotter 在创用了经皮经腔血管成形术(PTA)后的 1969 年,将不锈钢丝绕制成的弹簧状管状物,植入犬的周围动脉内,结果表明金属弹簧圈可嵌入血管壁,维持血管的通畅。70 年代由于 PTA 的兴起,使支架的研究发展处于停滞状态。至 80 年代,PTA 显示出高的再狭窄率,因而支架又重新引起了人们的兴趣。1983 年 Dotter 和 Cragg 分别制成镍钛合金热记忆支架。1985 年 Palmaz 发明球囊扩张式支架,1986 年有作者将支架用于腔静脉阻塞。1987 年已有支架临床应用的大宗病例报告。1988 年 Strecker 等发明了钽丝编织的支架。从此后血管内支架正式进入临床治疗领域。

常用支架的材料与类型

材料 目前用于制作支架的材料有金属钽、医用不锈钢和镍钛合金。钽丝具有很好的柔顺性和生物相容性,也是最好的生物学惰性材料。原子序数高(75),不透 X 线,易于透视观察。钽丝表面覆盖一薄层五氧化钽,带负电荷,阻止血小板粘附和纤维蛋白的过分沉积,防止或减轻了血栓形成。钽丝制成的支架具有磁相容性,可用 MRI 观察钽支架在血管内状态。

医用不锈钢早已用于临床,它的理化性能稳定、无毒,具有良好的生物相容性和抗凝性。常用 304 型和 316L 型不锈钢丝制作支架。支架经电镀抛光后,其表面形成数微米厚的铬氧化物。不锈钢丝支架支撑力强,内皮化时间短。

镍钛合金在不同温度时表现为两种不同的金属结构相。两者可随温度的变化而相互转变。低温时,金属结构相叫马氏相(Martensitic phase),单斜结构,合金柔软,易变形。温度升高,马氏相体转变为奥氏相(Austenitic phase),金属晶体呈体心立方结构,合金变硬而有弹性。镍钛合金在冰水中很柔软,可任意变形。在 500℃~600℃高温中塑成一定的形状,如螺旋管形,退火处理后再放到冰水中又变得同样柔软。当温度升到某一特定温度时,很快恢复成原塑成的形状,故称为记忆合金。这一过程称为相变,此时的温度称为相变温度(Transition temperature)。相变温度主要同镍钛合金中元素成分比例有关,镍含量对相变温度变化影响较大。镍钛合金具有良好的生物相容性。

类型 ①按支架在血管内展开的方式分:目前主要有两种,即自扩式(Self-expanding),或称为自展式、自膨胀式和球囊扩张式(balloon expanding)。早期热记忆合金制成的弹簧状支架现已少用,近期热记忆合金支架展开方式采用了自扩式或球囊扩张式。自扩式支架是医用不锈钢丝加工成“Z”形弯曲管状(如

Gianturco 支架、Gianturco-Rusch 支架)或编织成网眼管状(如 Wallstent 支架)。自扩式支架本身具有弹性,释放后即在血管内自行扩张。当血管弹性回缩力和扩展开后支架的残余弹力达到平衡时,支架即获得最大的扩张管径。欲置入支架展开后的管径应大于病变血管正常段的直径,这样不仅可以充分发挥其支撑作用,而且支架残余弹力使支架较牢固地附着于病变血管内。球囊扩张式本身不具备弹性,支架套在球囊之外,释放前充胀球囊,支架被动扩张到一定径值而贴附于血管内。由于支架展开后无残余弹力支撑在血管壁上,因此支架能牢固贴附于血管内壁依靠管壁的弹性回缩力,应用前选择好合适的支架极为重要。这类支架常用的有超薄型有槽不锈钢管式 Palmaz 支架,和改良的两节式 Palmaz-schatz 支架、Gianturco-Roubin 支架以及钽丝编织的网管状 Strecker 支架。这类支架由于本身无弹性,易受外压变形,常用于体深部血管。

②按支架表面处理情况分:可分为裸露型、涂层型和复(带)膜型。裸露型金属支架表面仅作抛光处理,使其表面光滑,减少血栓形成性。不锈钢支架经电镀抛光后可有铬氧化物薄层。涂层型即在金属表面涂以肝素、氧化钛等物质,以减少血栓形成。复(带)膜型支架即在金属支架的外表复被可降解或不可降解的聚合物薄膜。复(带)膜支架主要有两种构形:一种是全包被支架,即被膜完全包绕内支架;另一种是被膜部分包被支架,即被膜只包绕支架的中间部分,支架的两端各有少部分裸露。其金属支架多采用 Z 型、Wallstent 型、Strecker 型等。被膜材料种类很多,如聚四氟乙烯、聚酯、聚氨酯、硅酮、尼龙、涤纶(Dacron)或真丝织物等。复膜支架既保留了金属支架的理化特性,又具有复膜所带来的特殊作用:治疗动脉瘤、动静脉瘘,复膜带药抵抗支架腔内血栓形成、肌纤维增生或内膜增生。

③按支架功能分:可分为单纯支撑型和治疗型两类。所谓单纯支撑,即以支架支撑狭窄段血管或闭塞再通后的血管,以保持血流通畅,恢复远端组织器官的血供。治疗型支架除起支撑作用外,是指为预防支架置入后再狭窄而采用的治疗性措施。目前已应用或正处在实验研究阶段的措施有二种:第一种是在金属支架外表涂带药物和利用支架外的复膜携带治疗物质;这些物质主要有抗血栓形成药物,如肝素、t-PA;种植基因工程修饰过的内皮细胞;进行基因治疗(抗血栓、阻止平滑肌细胞增生)。第二种是放射性支架:将支架覆盖一层放射性同位素或用放射性同位素制成支架,通过放射性同位素持续释放射线来抑制血管内膜增生。

金属支架的理化特性

评价和衡量金属支架优劣的措施很多,其中部分指标是检验材料的,部分指标是衡量整体性能的,现简介对临床应用价值较大的几种指标。

抗化学腐蚀速度 支架材料必须耐腐蚀,否则,浸泡在血

液中的支架不仅会腐蚀老化,而且可产生局部和全身性毒性反应。实验研究证实,支架材料的抗腐蚀能力主要取决于它的纯化和极化。钽制 Strecker 支架、不锈钢 Palmaz 支架 Wallstent 支架浸泡在电解质溶液中,支架表面未见腐蚀现象。用于血管内支架的材料腐蚀率必须 $< 1 \times 10^{-3} \text{ mm/年}$ 。

支架杆面积与支架总面积比率 理想的比值不应大于 0.2,即金属表面积越小,血栓形成的机率越小,因为金属或合金表面都有促凝作用。因此同样大小的一只支架,展开充分者比展开不完全者血栓形成的机率低。此外,金属支杆直径、支架网眼大小与这个机率都相关。

支架伸展性 压缩后支架直径同释放后完全展开支架直径之比值,即支架扩张率。理想的支架扩张率应大于 6,小于 4 的支架不宜使用。如一只压缩为 1.25mm 支架,释放展开后直径应在 7.5mm 以上,如在 5mm 以下是不能使用的。

支架纵向缩短率 支架释放后,随管径扩大同时可出现非线性缩短,这对于临床使用带来不利。若术前估计不足,置入的支架过分短缩,可导致支架不能完全覆盖病变,甚至损伤血管。因此术前必须选择长度和管径相宜的支架。目前市售支架均有不同程度的缩短率,如 Wallstent 缩短率约为 20%~40%,Symphony 支架缩短率较小,约 2%。

支架支撑力 此特性决定支架展开后能否牢固贴附于血管壁。一个支撑力弱的支架释放后不仅支架本身不可能达到预定扩张的管径,而且也不可能紧紧贴附于血管壁。一个支撑力过强的支架,会较深地嵌入血管壁内,导致周围组织强性刺激,产生内膜过度增生,甚至血管闭塞。我们实验结果表明,较理想的支架支撑力应为收缩血压的 2 倍左右。

支架顺应性 这是支架刚性 (rigidity) 与柔顺性 (flexibility) 的综合反应。柔顺性好的支架易推送,易通过迂曲血管就位,但稳定性差。刚性强的支架,在血管内稳定性好,但运送较困难。因此术前应根据病变血管部位、病变性质选择刚柔相宜的支架。常用支架中,Strecker 支架柔顺性最好,刚性差;Palmaz 支架刚性好,柔顺性差;Wallstent 支架介于两者之间。新型镍钛合金支架兼有良好的柔顺性和刚性。

不透 X 线和磁相容性 理想的支架应在 X 线荧屏上清晰可见,便于操作。由于目前所用金属材料都具有较高的吸收 X 线系数,因此大多数支架可清晰成像。Wallstent 支架的不锈钢丝较细(直径 0.075~0.1mm),成像较差。在现用的几种支架中,钽制和新型镍钛合金支架具有磁相容性,可用 MRI 随访。

生物相容性 是指机体免疫系统对外来异物(金属支架)的耐受能力。生物相容性试验一般包括:毒性试验、炎症异物反应试验、血液相容性试验、致癌、致畸试验、过敏反应试验、热源试验、刺激试验以及抗粥样斑形成试验等项内容,其中血管相容性极为重要。目前所用金属或合金材料都具有良好的生物相容性,但仍各有差异。

此外,对于金属支架还有一些评估指标如疲劳寿命($> 2 \times 10^8$ 次)、热循环次数(热记忆合金)等。

临床应用

支架已用于动脉系统、静脉系统以及非血管性管腔狭窄。

动脉系统包括周围动脉、内脏动脉。从疾病性质看,主要用于治疗狭窄、闭塞性疾病,近些年来已成功地治疗了胸、腹主动脉瘤以及假性动脉瘤等扩张性动脉疾病。静脉系统主要用于上、下腔静脉、股髂静脉、头臂静脉、门静脉和透析通道等处。此外 Tipss(经颈静脉肝内门体静脉支架分流术)是以支架联结肝静脉与门静脉之间的通道,也可以属于静脉系统应用。支架已取得了明显的疗效,即置入支架后急性阻塞率低、血管开放率高和并发症低的特点。其疗效超过了单纯球囊成形术,也优于其他几种新技术,如激光血管成形术、旋切(磨)血管成形术。

再狭窄

再狭窄机制 支架放置后,减少了血管弹性回缩和重塑型,保持血管腔通畅而光滑,降低了再狭窄的发生。但是支架对于血管是一种异源性物质,刺激血管引起反应性增生,使其再狭窄的机率仍然较高,甚至不低于球囊血管成形术。支架置入血管腔后的再狭窄,可归咎两个方面的因素:球囊扩张所致血管壁后修复反应及血管壁对置入支架的反应。前者的机理已众所周知。支架置入后几分钟其表面就覆盖一层纤维蛋白原,再加上血小板粘附,不久即形成纤维蛋白血栓。几周后被纤维肌组织代替,形成新生的内膜。与此同时,支架杆之间残存的内皮细胞、血管分支口部的内皮细胞以及内膜或中膜细胞或血内前体(blood borne precursor),从支架两端或多中心部位迅速生成、融合形成新的内皮细胞,这一过程称之为内皮化。内皮化时间的快慢,在不同种类动物中各不相同,一般需要几周至 20 多周不等的时间,内皮细胞由不成熟转变为成熟。由于支架内表面内膜内皮化后使管腔光滑,避免了血栓形成和管腔狭窄。但是为使支架稳固地贴附于血管壁上,支架金属杆必须“嵌入”血管壁组织,以足够的支撑力对抗血管的弹性回缩,保持管腔通畅。“嵌入”深度有时深达血管中膜。支架杆的压迫造成血管壁内膜、平滑肌细胞、弹力纤维等成分的萎缩,甚至断裂。同时新生内皮细胞、平滑肌细胞及纤维细胞包裹支架金属丝。由于支架的慢性刺激,造成胶原纤维增生,平滑肌细胞由收缩型向合成型转变。随着时间的推移,可以出现严重的内膜增生。由上述可见,支架置入后血栓形成具有两重性,即一方面成为新生内膜的基础,另一方面又成为急性血管闭塞、慢性再狭窄的根源。同样,支架杆嵌入血管壁也具有两重性,一方面是保持了支架在血管腔内的稳定性,另一方面又成为刺激组织增生的因素。因此,支架置入后再狭窄主要源于血栓形成、生长因子的作用以及金属支杆慢性刺激。

再狭窄的防治 由于再狭窄的确切机制尚不十分清楚,因此目前尚无一套完整有效的防治方案。针对现有实验及临床资料,为防治再狭窄,提出了三大措施:抗血栓形成、抗平滑肌细胞增生即基因治疗和放射治疗。

(1) 抗血栓形成:血管成形术后的即刻反应为血小板粘附、聚集和/或纤维蛋白沉积,因此血栓形成是血管成形术后血管壁修复反应或再狭窄的始动阶段。有学者实验发现,内膜增生程度同血栓形成呈正比。PTA 部位发生血栓形成的病例中,67% 出现了再狭窄,无血栓形成者仅 19% 出现再狭窄。因此

防止血栓形成成为防治再狭窄的重要环节。现主要采用以下措施:抗凝、抑制血小板聚集、生长因子抑制剂以及抗血栓形成的基因治疗等。

(2) 抗平滑肌细胞增生的基因治疗: 有些学者应用反义核酸技术, 如 G-myc 反义寡核苷酸、G-myb 反义寡核苷酸、反义 N-ras1 基因等实验研究, 均显示了抑制内膜增殖的效果, 不幸的是临床试用其效果并不理想。而针对细胞外基质过度分泌的基因治疗更为困难。虽然资料表明平滑肌细胞增殖的阀门基因是核内癌基因 G-fos、G-myc 等, 但真正导致再狭窄的特异性目的基因并不明确, 缺乏有效的运载操作方法, 基因的血管转移率低, 再加之基因转变后的表达和调控难以预测以及是否存在潜在并发症等问题的存在, 致使基因治疗仍处于临床应用前期。

(3) 放射治疗: 由于放射线照射具有抑制结缔组织病理性增生的作用, 从 90 年代初期即开始用内、外照射的方法预防血管成形术后血管内膜增生引起的再狭窄。资料表明, 体外放射治疗效果不好, 具有很多问题尚未解决, 因此体内照射得到相当重视。临床可应用的血管内照射途径有以下几种: ①放射性支架: 这是 1989 年 Fischell 率先提出的。目前生产 β 射线放射性支架有两种主要方法: 第一种是用带电粒子轰击金属支架(如 palmar-schatz 支架), 支架活化, 可释放出 β 射线, 用于临床。第二种方法叫离子置入技术, 通常选用 ^{32}P 为放射源。先将无放射性 ^{31}P 原子包埋在钛金属内, 然后核反应堆处理, 即转变为 ^{32}P 。②固体放射源: 如血管内照射导丝(如 ^{192}Ir 、 ^{90}Y), 内照射源(通过后装治疗系统送入)。③液体放射源: 在球囊充盈同位素, 如 ^{186}Re 、 ^{188}Re (铼)。以上方法除放射性支架永久置入体内, 其他放射源仅为一定时间、一定剂量的内照射, 然后可撤出体内。放射治疗抑制再狭窄目前仍存在较多问题, 如剂量、射线源如何居于血管内、确切机制等, 但在有效性、安全性方面基本取得了一致的看法。①血管内放射治疗可以降低再狭窄率, 不仅对 PTA 后再狭窄有效, 对支架再狭窄也有效。②抑制再狭窄所需血管内照射剂量小于 35Gy。此剂量无任何严重并发症, 血管局部无动脉瘤形成或其他严重组织损伤, 也无全身毒副作用。③放射源的选择, 不论 β 源还是 γ 源或不同类型的同位素, 只要达到一定剂量, 均可降低再狭窄。

进 展

金属内支架进入临床治疗后取得了令人瞩目的效果, 使血管成形术向前跨进了一大步。但是经过 10 多年的应用, 也逐渐暴露出金属支架的不足和弊病, 这主要为: 具有一定的致血栓形成性、永久性存留体内、再狭窄仍较高、金属表面难以附载药物、金属支架可造成血管壁薄弱、形成动脉瘤、甚至穿孔等。针对以上不足, 近些年对支架材料、构形设计、制作工艺等均作了不少改进, 更引人注目的是 80 年代末和 90 年代初复膜支架的

出现和生物学支架概念的提出, 使血管内支架又进入了一个新的阶段。

材料改进 不少学者对支架的金属材料进行了多方面改进。如对镍钛合金成分的比例进行调整, 并经特殊的加工处理, 制成的新型镍钛合金自扩式支架, 具有超弹力、韧力强, 并刚柔相济, 以氧化钛涂层, 使其表面带负电荷, 相变温度在 25~35℃ 之间。在室温下, 可变形缩小, 故能顺利通过导管推送、释放。在正常体温下, 在血管内完全扩张, 如新型 Cragg 支架、Ultraflex 支架、Memento 支架等。

构形 设计更合理的构形, 使之具有最好的血管相容性支架。同时, 逐渐向专门型过渡, 如冠状支架、颈动脉支架(Josten Carotid stent)。

制作工艺 进一步提高精度, 降低血栓形成率, 易于运送, 能准确释放, 简化操作, 防止释放后移位等。

暂时性或回收式支架 支架长期存留于体内, 成为刺激周围组织的异物, 因此暂时支架可以防止血管内膜增生、再狭窄或闭塞。Strecker 支架可作为暂时性释放, 术后取出不损伤血管壁。新型镍钛合金 In-stent 也可用于外周动脉暂时性放置。文献报道 Gianturco-Irie 支架为可回收式支架。

复膜支架 80 年代中期, 已开始试验研究, 近些年来进展迅速, 使支架由原来只治疗狭窄、闭塞性病变, 发展到能治疗动脉瘤等血管扩张性病变。带膜支架的另一诱人之处是可携带多种治疗性物质。

生物支架 基于金属内支架所显出的不足, 又鉴于介入治疗术后内膜剥脱与急性闭塞一般发生在 8h 之内, 而血管再狭窄主要发生在术后 3~6 个月这样的实际情况, 能否研制出一种短期起支撑作用后在体内能消失的支架? 于是有学者提出了生物降解性聚合物支架(biodegradable polymer stent)设想(可简称生物支架)。1988 年用聚 L-乳酸(poly-L-lactic acid, PLLA) 制成了第 1 个生物支架。生物支架也采用了自扩式和球囊扩张式两种构形。用于生物降解性聚合物的材料有聚酯和聚酞类物质。目前处于试验阶段的生物支架显示的潜在优越性在于: ①具有良好的生物相容性, 特别是血液相容性; ②生物降解后产物无毒、无免疫性; ③对狭窄管腔提供暂时性支撑作用, 一旦扩张血管的目的达到, 支架降解消失, 避免了长期并发症; ④可以作为载体携带药物、基因, 以抗血栓形成、内膜增生。但在试验中也发现目前所制成的生物支架有其不足之处: ①支架机械强度差, 支撑力不如金属支架; ②透 X 线, 操作中难以定位; ③降解时血管壁肌弹力组织发生萎缩, 易动脉瘤样扩张。因此生物支架尚处于临床前期。随着材料科学和生物技术的发展, 生物支架将会进入临床治疗领域, 甚至有代替金属支架的潜在可能性。

(2000-01-05 收稿)