

药物涂层支架防治血管再狭窄的临床研究进展

司同国 综述 贺能树 审校

【中图分类号】R815; R543 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2004)07-0537-03

血管再狭窄一直是影响经皮经腔血管成形术(PTA)长期疗效的重要原因。药物预防血管再狭窄的临床试验一直没有取得显著的疗效,其中一个重要的原因是全身应用药物很难在血管局部达到足够的药物浓度。药物涂层支架(drug coated/eluting stents)以支架为载体携带药物,可在血管局部释放较大剂量的药物,在经历了涂层聚合物与药物的筛选后,以其独特的优势成为预防血管再狭窄的一个更有前途的方法。初步的临床研究结果令人鼓舞。目前研究较多且已取得显著临床成效的主要有雷帕霉素涂层支架、紫杉醇涂层支架。

雷帕霉素涂层支架

雷帕霉素是 70 年代中期发现的天然大环内酯类抗生素,具有强力免疫抑制和抗炎作用,已被美国 FDA 批准用于预防肾移植后的排斥反应。近期研究^[1]证明,雷帕霉素有抑制细胞增殖的作用。其作用机制是与其细胞内受体 FKBP12 结合,雷帕霉素-FKBP12 复合体特异性的抑制 mTOR,从而抑制各种细胞因子引起的细胞内蛋白合成过程中各级激酶的磷酸化,使细胞周期停滞于 G₁ 期。2002 年 4 月欧洲正式批准雷帕霉素涂层支架的临床应用。

雷帕霉素涂层支架的第一个临床试验于 2001 年由 Sousa 等^[2]完成的。45 例患者的选择标准包括:单支冠脉病变、病变长度≤18 mm、病变血管直径在 3.0~3.5 mm 之间。1 年后血管造影检查仅有 2 例患者支架内新生内膜面积所占比例>10%,支架内再狭窄率 0%。Degertekin 等^[3]报道 15 例患者随访 2 年,定量血管造影复查支架最小腔面积或直径狭窄率没有变化,三维血管内超声检查管腔体积无明显变化。表明雷帕霉素涂层支架可在 2 年时间内抑制新生内膜的形成。

RAVEL^[4]试验是一涉及 18 个医疗中心的大规模的前瞻性对照研究,其中 120 例患者应用雷帕霉素涂层支架,118 例患者应用标准支架。其中部分患者有糖尿病、高血压、近期吸烟史,50%为不稳定性心绞痛。靶血管包括左冠状动脉前降支、左回旋支、右冠状动脉,两组靶血管基础的参考直径、病变长度、术后最小腔直径、狭窄改善程度均无差异。结果:211 例患者(88.7%)在术后 6 个月行定量血管造影,涂层支架组血管平均狭窄率为 14.7%,超过 50%的再狭窄率为 0%,对照组血管平均狭窄率为 36.7%,超过 50%的再狭窄率为 26.6%。6 个月内靶血管再次介入率对照组 22.9%,涂层支架组为 0%。糖尿病患者中 19 例应用涂层支架,25 例应用标准支架。术前术后

最小管腔直径无明显差别(术前 0.99 mm : 0.93 mm,术后 2.37 mm : 2.36 mm)。6 个月后两组有明显差别(2.29 mm : 1.56 mm, $P < 0.001$),血管再狭窄率分别为 0%、41.7%。血管内超声检查涂层支架组新生内膜面积为 $(2 \pm 5) \text{ mm}^2$ 明显小于对照组 $(37 \pm 28) \text{ mm}^2$,未发现支架边缘效应及动脉瘤形成、支架内血栓和夹层等。但涂层支架组 21% 出现晚期支架顺应性较差(支架与血管壁接触不完全),而对照组仅为 4%。可能提示支架延迟了血管修复反应,临床意义尚不明确^[5]。另外研究表明^[6]该涂层支架对侧支血管是安全的,并没有因为涂层而增加侧支血管的闭塞。而且普通支架置入后表现出的血管直径越小再狭窄率越高的关系在雷帕霉素涂层支架也并不存在^[7]。

SIRIUS 试验评价了雷帕霉素涂层支架用于高危病变的疗效。包括小血管病变(2.5~3.5 mm)、较长病变(15~30 mm)、24.6%合并糖尿病、72.6%合并血脂异常、67.6%有高血压、40.7%多血管病变。术后 8 个月血管再狭窄的各项指标涂层支架与对照组比较均有显著改善:最小腔面积 2.50 mm^2 : 1.68 mm^2 ,直径狭窄率 10.5% : 40.1%,支架内再狭窄率 3.2% : 35.4% ($P < 0.001$)。但支架边缘的效果稍差,支架前后 5 mm 范围再狭窄率为 8.9% : 36.3%,可能说明支架对球囊扩张损伤和/或支架没有接触的部位作用较差。9 个月临床事件发生率(8.6% : 21.0%)、再次介入率(4.1% : 16.6%)、主要冠脉事件发生率(7.1% : 18.9%)均有显著差异,但死亡率(0.9% : 0.6%)、心肌梗死率(2.8% : 3.2%)无明显差异。

紫杉醇(paclitaxel)涂层支架

紫杉醇是治疗肿瘤的抗细胞增殖药,可促进细胞内微管蛋白的 α 、 β 单位的聚合,特异性与 β 单位结合,稳定微管结构。而微管的分裂是细胞由 G₂ 期进入 M 期所必需的,因此,紫杉醇可有效地阻止细胞的增殖。对紫杉醇及其衍生物的研究表明,不论是将药物与多聚物基质混合,还是将药物直接涂在支架上,都可使局部组织获得较高的药物浓度。

2002 年,SCORE 试验对照研究了紫杉醇衍生物 7-Hexanoyltaxol(QP2)涂层支架的临床疗效^[8,9]。127 例患者放置涂层支架,139 例患者应用裸露支架。5 个月后再狭窄率分别为 6.4% 和 36.9%,但后期血栓并发症为 8% 和 0%。ASPECT 试验^[10],177 例患者随机应用裸露的 Supra-GTM 支架、低剂量涂层支架($1.3 \mu\text{g}/\text{mm}^2$)、高剂量涂层支架($3.1 \mu\text{g}/\text{mm}^2$)。血管造影随访 6 月,高剂量组有明显的抗再狭窄作用。三组再狭窄率分别为 27%、12%、4%。支架置入后行常规抗血小板治疗,血管内超声发现 12 例高剂量支架患者中 3 例血栓,15 例低剂量患者中 1 例血栓、10 例裸露支架中无血栓形成。血栓形成可能与支架涂层降解、药物剂量过大、支架机械性损坏、某种程度上延

作者单位:325200 浙江,温州医学院附属第三医院介入科(司同国);300052 天津,天津医科大学总医院放射科(贺能树)

作者简介:司同国(1978-),男,山东德州人,硕士研究生,主要从事血管再狭窄的防治工作。

迟了损伤的愈合有关。最近,有作者^[11]将 QuaDS-QP2 支架用于支架内再狭窄的治疗,15 例患者行血管内超声随访 6 个月,新生内膜极少。但 12 个月后血管造影显示有明显的再狭窄。

ELUTES 试验中 192 例患者应用 Cook 公司的 V-Flex-Plus™ 支架,分别携带应用 0 μg/mm²、0.2 μg/mm²、0.7 μg/mm²、1.4 μg/mm²、2.7 μg/mm² 紫杉醇。结果表明紫杉醇抗直径减小、腔面积丢失、再狭窄率呈剂量依赖性。最高剂量组与对照组比较,直径狭窄(14.2±4.1)%:(33.9±4.1)%;腔面积丢失(0.1±0.12)mm:(0.73±0.12)mm;支架内再狭窄率 3.1%:20.6%。其中一例高剂量组患者有亚急性血栓形成。

在华盛顿会议上,两个随访 12 月的试验结果表明紫杉醇涂层支架在 1 年内是安全有效的^[12,13]。

2002 年 3 月完成的 DELIVER 试验是美国首次对 ACHIEVE™ 支架进行的研究,1034 例患者随机放置涂层支架或裸露支架,评价 ACHIEVE™ 支架的安全性及有效性。DELIVER-II 试验包括美国以外的 76 个治疗中心,至 2002 年 9 月 1533 例患者接受 ACHIEVE™ 支架,将随访 3 年,评价病变的再通率、安全性、技术成功率及费用效益。

Boston 公司设计防腐蚀多聚体覆盖 NIR 支架来控制紫杉醇的释放。TAXUS-I^[14]评价了涂层支架的安全性及效果,58 例患者随机分为两组,6 个月血管造影及血管内超声随访显示再狭窄率 0%:10%,直径狭窄减少 52%(13.2%:27.5%),没有亚急性或晚期血栓形成。

TAXUS-II 研究了药物释放速度不同时涂层支架的临床效果。包括 19 个国家的 536 例患者,其中慢速释放组与对照组相比,6 个月血管内超声显示血管腔体积减少率(7.85%:23.17%)、血管造影支架内再狭窄率(2.3%:17.9%, $P=0.0002$)、主要临床事件发生率(8.5%:19.5%)、病变再次介入率(4.6%:12%)均有明显改善。与对照组相比,中速释放组也取的相似的结果。血管腔体积减少率 7.84%:20.54%,6 个月血管造影支架内再狭窄率 4.7%:20.2%,主要临床事件发生率 7.8%:20%、病变再次介入率 3.1%:14.6%。并且边缘再狭窄也明显减轻,如此,多聚体涂层可能有助于药物向支架附近扩散。

TAXUS-III^[15]研究了涂层支架在支架内再狭窄的应用,结果显示该涂层支架对已存在的新生内膜有抑制作用。

另外,在不同国家和地区正在进行的 TAXUS-IV~TAXUS-VI 试验,在支架长度、药物释放方式、对高危病变的疗效、支架内再狭窄以及重叠支架的疗效,结果尚不确定。

其它研究

肝素涂层支架:大样本临床研究(MENTOR)发现其在降低支架内再狭窄率上无明显临床意义。

磷酸胆碱(PC)涂层支架:作用机制是通过与水分子的强烈结合而阻止蛋白质和金属支架的结合。其临床评价再狭窄率为 19.7%(DISTINCT),与一般支架无差异。

一氧化氮(NO)涂层支架:在血管壁受损时促进内皮增生而愈合。现在尚无临床结论。

雌激素涂层支架^[16]:雌激素不但抑制平滑肌细胞的增殖,还可促进内皮细胞修复。初步临床试验取得较理想的效果。

涂层支架研究中存在的问题

1. 药物的选择

雷帕霉素与紫杉醇都是非平滑肌细胞选择性药物,在阻止平滑肌细胞增生的同时也阻止血管内皮细胞增生,这意味着要增加抗血小板治疗和其它抗凝治疗。由于阻止平滑肌的生长,会使血管壁薄弱而产生动脉瘤,这种情况在支架移位时尤其严重。药物的剂量有无效剂量、有效剂量、毒性剂量,目前尚未找到相应的剂量范围。药物代谢衰减后可能存在反跳,如果出现则会造成平滑肌细胞反应性剧烈增生。

理想的抗再狭窄涂层药物应具有以下特征:①脂溶性药物,能在组织中中长期存留;②对多聚体涂层的结合率高,保证药物的缓慢释放;③抗细胞增殖而不引起细胞死亡;④抗血管平滑肌细胞增殖而不影响内皮细胞;⑤对新生内膜细胞有特异性;⑥抑制血管平滑肌细胞的迁移;⑦有抗炎作用;⑧有抗血小板功能。

2. 病例的选择

目前所有的试验均涉及较单纯病变,真正的临床情况更复杂,涂层支架是否有效尚不明确。特别是迂曲、复杂型病变,支架非对称性扩张时,药物释放不均匀,部分达不到治疗剂量,部分超过治疗剂量,是否存在副作用尚不明确。较长病变可能涉及支架重叠放置,而重叠部分的药物浓度可能引起毒性反应。对支架内再狭窄的效果与血管内照射治疗相比谁更有效,尚无结论性观点。对非冠状动脉血管狭窄的应用未见大样本临床研究。

2002 年 4 月欧洲正式批准雷帕霉素涂层支架的临床应用。更大规模的临床评价有待进行。已有较多试验涉及小血管病变、分叉病变、大隐静脉移植植物病变、多血管病变、冠脉主干病变、支架内再狭窄血管内照射治疗失败者。另外,还包括治疗费用的综合评价。

参考文献:

- [1] Marx SO, Marks AR. The development of rapamycin and its application to stent restenosis[J]. *Circulation*, 2001, 104(11): 852-856.
- [2] Sousa JE, Costa MA, Abizaid AC, et al. Sustained suppression of neointimal proliferation by sirolimus-eluting stents: one-year angiographic and intravascular ultrasound follow-up[J]. *Circulation*, 2001, 104(17): 2007-2011.
- [3] Degertekin M, Serruys PW, Foley DP, et al. Persistent inhibition of neointimal hyperplasia after sirolimus-eluting stent implantation: long-term (up to 2 years) clinical, angiographic, and intravascular ultrasound follow-up[J]. *Circulation*, 2002, 106(13): 1610-1613.
- [4] Morice MC, Patrick W, Serruys PW, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization[J]. *New Engl J Med*, 2002, 346(23): 1773-1780.
- [5] Serruys PW, Degertekin M, Tanabe K, et al. Intravascular ultrasound findings in the multicenter, randomized, double-blind RAVEL (RAnomized study with the sirolimuseluting VELocity bal-

- loon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery Lesions) Trial[J]. Circulation, 2002, 106(7): 798-803.
- [6] Tanabe K, Serruys PW, Degertekin M, et al. Fate of side branches after coronary arterial sirolimus-eluting stent implantation[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(9): 937-941.
- [7] Regar E, Serruys PW, Bode C, et al. Angiographic findings of the multicenter randomized study with the sirolimus-eluting Bx velocity balloon-expandable stent (RAVEL): sirolimus-eluting stents inhibit restenosis irrespective of the vessel size [J]. Circulation, 2002, 106(15): 1949-1956.
- [8] Grube E, Bullesfeld L. Initial experience with paclitaxel-coated stents[J]. J Interv Cardiol, 2002, 15(6): 471-475.
- [9] Kataoka T, Grube E, Honda Y, et al. Hexanoyltaxol-eluting stent for prevention neointimal growth: an intravascular ultrasound analysis from the study to compare restenosis rate between quest and quads-QP2 (SCORE) [J]. Circulation, 2002, 106(14): 1788-1793.
- [10] Park SJ, Shim WH, Ho DS, et al. A paclitaxel-eluting stent for the prevention of coronary restenosis[J]. New Engl J Med, 2003, 348(16): 1537-45.
- [11] Liistro F, Stankovic G, Di Mario C, et al. First clinical experience with a paclitaxel derivative-eluting polymer stent system implantation for in-stent restenosis: immediate and long-term clinical and angiographic outcome[J]. Circulation, 2002, 105(16): 1883-1886.
- [12] Park S, Shim WH, Ho D, Raizner AE. Longterm follow-up in the ASPECT clinical study[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(suppl 6A): 1.
- [13] Gershlick A, de Scheerder I, Chevalier B. Long-term follow-up in the ELUTES clinical study [J]. Am J Cardiol, 2002, 90 (suppl 6A): 1.
- [14] Grube E, Silber S, Hauptmann KE, et al. TAXUS I: six-and twelve-month results from a randomized, double-blind trial on a slow-release paclitaxel-eluting stent for de novo coronary lesions [J]. Circulation, 2003, 107(1): 38-42.
- [15] Tanabe K, Serruys PW, Grube E, et al. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation [J]. Circulation, 2003, 107(4): 559-564.
- [16] Abizuid A, Albertal M, Costa MA, et al. First human experience with the 17-betu-estradiol-eluting stent: the estrogen and stents to eliminate restenosis (EASTER) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2004, 43(6): 1118-1121.

(收稿日期: 2004-01-06)

· 影像学动态 ·

携手共建 CT 博物馆

21 世纪是医学影像学的世纪。1895 年 11 月 8 日, 伟大的德国科学家伦琴发现 X 线 1901 年, 他获取了首届诺贝尔物理奖。1956 年 Dickinson Woodruff Richards 和 Wener Forssmann 开发了心脏导管术而获诺贝尔奖。1972 年 CT 问世。1979 年 Allan Mcleod Cormark 和 Godfrey Newbold Hounsfield 共同获得诺贝尔生理奖。MRI 的发现和开发在 50 年内相继两次 4 人获诺贝尔奖。

现代医学影像科学百年中得到了迅速的发展。百年的历史充分展现了医学影像学的发展是一部不断更新科学发展史。科学家对医学事业所创立的丰功伟绩永远激励着广大医学影像界同仁们更辛勤地探索放射医学的浩瀚奥秘。目前大部分早期二手 CT 已进入淘汰期, 有的用户已将其作为废品处理, 少数早期 X 线机产品已不复存在, 记录人类医学影像科学的结晶和产品正在逐渐消失当中。为尊重科学、尊重历史、尊重前人、教育和启示后人, 为拯救人类影像科学的结晶和产品, 为把学校建设成一所具有影像医学特色的多科性大学, 院领导决定: 筹建一个 CT 博物馆(即影像医学博物馆)。

博物馆是人类文化和文明的结晶, 一个博物馆就是一部直观的活生生的历史和教科书, 是人类进行教学活动的课堂。泰山医学院筹建 CT 博物馆得到了各医学影像学界领导和专家的肯定和支持。真诚欢迎大家献计献策。我们对提供设备的单位将发给捐赠证书以做纪念, 并在博物馆中撰文宣传。

本院名誉院长, 中国工程院院士刘玉清先生获悉建馆消息后致信说: “这不仅反映医学成像技术的发展和历程, 而且对推动泰山医学院乃至我国的医学影像学、技术学和医学工程专业的发展将会起到积极的作用, 同时对科学普及和提高全国人民的科技素质有着重要意义。”

地址: 271000 泰安市迎胜东路 2 号 泰山医学院放射学院

联系人: 刘林祥 (0538)6222136 E-mail: lxliu@tsmc.edu.cn

陈鹤声 (0538)6225027, 13805489721 E-mail: chen He sheng2003@sohu.com

冯圣平 (0538)6222138, 6222665 E-mail: shpfeng@tsmc.edu.cn

泰山医学院 CT 博物馆筹建组