

冠状动脉内生物可降解支架研究现状*

陈思佟¹ 王悦喜¹ 刘晓宇¹

[摘要] 冠状动脉(冠脉)内药物洗脱支架的植入是治疗冠脉疾病的主要手段之一,该方法虽然显著减少了支架内狭窄及支架内血栓的发生率,但弊端是心脏永久保留了金属异物,同时涂层聚合物还可能导致血管的慢性炎症、再狭窄、新生内膜的粥样硬化以及晚期管腔丢失。为克服药物洗脱支架治疗冠脉疾病的局限性,出现了一种新的技术——生物可降解支架。然而在使用生物可降解支架时,支架内血栓的高发生率是一个不可忽视的问题,究其原因,可能与未选择合适患者、未进行PSP策略(预扩张、支架植入、后扩张)以及支架材料和生产工艺仍需改进相关。但这并不能阻挡生物可降解支架引发冠脉介入治疗的第4次革命。同时,生物可降解支架具有其独特的优势,如提供靶病变适当时间的机械支撑后恢复冠脉生理性的功能。本综述主要介绍生物可降解支架的发展历程、现状以及目前的困境。

[关键词] 生物可降解支架;冠心病;介入治疗

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2023.01.013

[中图分类号] R541.4 **[文献标志码]** A

Research status of coronary artery bioresorbable vascular scaffold

CHEN Sitong WANG Yuexi LIU Xiaoyu

(Department of Cardiology, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, 010000, China)

Corresponding author: WANG Yuexi, E-mail: wangyuexi2@163.com

Abstract The drug-eluting stent is currently the principal method to treat coronary artery disease. Although this method can significantly reduce the incidence of in-stent restenosis and stent thrombosis, the stent is a permanent metallic foreign body within the heart. Meanwhile, coating polymer may lead to chronic inflammation, in-stent restenosis, neointimal atherosclerosis, and late lumen loss. Researchers designed a new technology, the bioresorbable vascular scaffold(BVS), to overcome such problems. Indeed, BVS can cause a high incidence of stent thrombosis. This high incidence may be related to the failure to select appropriate patients, the failure to carry out PSP strategies(pre-expansion, stent-implantation, post-expansion), and the need to improve stent materials and production processes. Still, these reasons cannot stop BVS to trigger the fourth revolution of coronary artery intervention treatment. Besides, BVS also has its unique advantage, which is to restore the physiological function of the coronary artery after providing a proper time of mechanical support to the target lesion. This article introduces the development and current situation of BVS, as well as the difficulties it encounters at the moment.

Key words bioresorbable vascular scaffold; coronary heart disease; interventional therapy

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是冠心病(coronary artery disease, CHD)的主要治疗方法。1977年,德国医生 Gruntzig 实施第1例单纯的冠状动脉(冠脉)球囊扩张成形术(plain old balloon angioplasty, POBA),这无疑是一次冠脉介入治疗的伟大革命。由于 POBA 治疗 CHD 缺乏长期的血管机械支撑,术后急性的管腔丢失及再狭窄率高达 30%~60%。20世纪80年代裸金属支架(bare metal stent, BMS)的出现解决了急性管腔丢失的问题,再狭窄率降低到大约20%。药物洗脱支架(drug eluting

stent, DES)时代——冠脉介入治疗的第3次革命,不管是医师技术、经验还是介入设备都有大幅度的提升,同时 DES 材料、支架平台及抗增殖药物等多方面的改进,使得支架内再狭窄率(in-stent restenosis, ISR)降低到10%以下,但 ISR 和重复的血运重建仍是不可忽视的问题。并且 DES 在使用过程中出现了许多有待优化的问题,如远期支架贴壁不良、内皮化不全、新生内膜粥样硬化、局部血管炎症反应以及晚期管腔丢失(late lumen loss, LLL)等^[1]。这让人们对 CHD 的治疗有了更多的期待,第4次冠脉介入革命应运而生。

1 生物可降解支架的原理

1.1 生物可降解支架的优势

药物洗脱的生物可降解支架(bioresorbable vascular scaffold, BVS)作为一项新兴的临床技术,

*基金项目:内蒙古自治区高等学校科学研究项目(No: NJZZ20132)

¹内蒙古医科大学附属医院心血管内科(呼和浩特,010000)
通信作者:王悦喜, E-mail: wangyuexi2@163.com

支架打开的瞬间,药物快速释放并涂覆在靶病变处,抗增殖药物在一定时间内抵消了血管的增殖性重塑,并且给予1~3年的机械支撑后消失,血管恢复自然角度和曲率^[2]。相比DES,BVS的优势在于可以恢复生理性的血管收缩功能、减少晚期支架内血栓(stent thrombosis,ST)形成以及降低靶病变的新发动脉粥样硬化发生率,并且改善长期异物植入导致的局部血管慢性炎症^[3]。金属异物的消失降低了因贴壁不良导致的晚期ST发生,可能缩短双联抗血小板时间,减少出血风险并降低患者的经济负担。BVS的植入可能在恢复靶血管血运的基础上,改善内皮功能障碍和内皮的不完全愈合、减少ISR发生,以及在支架降解后得到再行冠脉旁路移植(coronary artery bypass grafting,CABG)的机会,甚至有助于消除患者由于心脏植入异物带来的心理负担,如双心综合征^[4]。BVS消失后也可以弥补DES在MRI和冠脉CTA检查中存在的不足。Ying等^[4]发现BVS可以对冠脉的正向重塑起积极作用,同时血管的内皮屏障功能可以得到恢复,血管的修复和重塑与BVS的降解时间一致,积极的血管重塑在12个月内完成。

1.2 冠脉内生物可降解支架的降解机制

生物可降解材料一般定义为在正常环境中可被人体自然分解代谢,通常由大分子转向小分子,然后再经过水解、酶解及化学反应,降解为没有生物毒性的产物,被机体吸收或代谢排出体外。良好的可降解材料需具备均匀、适当的降解速率,优异的组织相容性以及径向强度。BVS在血管完成重塑并恢复生理功能之后即可完全降解,因此在前4个月BVS需提供足够的径向力维持靶血管完成重塑。在生物可吸收材料的研究历史中,聚合物和可降解金属被广泛研究。不同骨架的BVS生理特性不同,目前基于聚L-乳酸[POLY(L-LACTIC ACID), PLLA]、聚乳酸(poly(lactic acid), PLA)为骨架的聚合物BVS和基于铁、镁、锌及其合金为骨架的金属BVS在一些短中期的临床前研究和临床研究中显示出了有希望的结果^[1,5-7]。除此之外,酪氨酸衍生的聚碳酸酯和水杨酸聚合物也在进一步的研究中。

可降解聚合物通过从周围环境中吸收H₂O完成水化,继而水解解聚为可溶性单体的乳酸,乳酸转化为丙酮酸后进入三羧酸循环,最后水解为CO₂和H₂O,经肺及肾脏排出体外。其由于降解速率可控、生物相容性优异的原因在生物材料中有着广泛的应用^[8]。但是其延展性、机械强度以及X线下的透视性弱于以金属聚合物为骨架的BVS,这也可能是聚合物BVS支架壁较厚与ST形成风险较高的原因^[2]。

而可降解金属是一类可被体液逐渐腐蚀降解

的医用金属,在经过生物可降解性、生物相容性以及金属态稳定性筛选后,人体中存在的总量在克数量级以上的仅有3种:铁、镁、锌^[9]。镁及其合金是目前研究和应用最深入的金属材料,其优点是内皮化快、ST发生率低。镁基BVS通过阴离子和阳离子交换降解产生氢氧化镁,后逐渐与组织液中的磷酸根离子形成磷酸镁,最后与组织液中的钙离子置换后代代谢排出,但在其降解的12个月时于植入位置意外发现了代谢产物:无定型啫喱状的羟基磷灰石。目前基于WE43镁稀土合金的Magmaris支架在实际应用中出现径向力过早损失的问题,而对镁基可降解金属进行表面改性是调节其降解速率的一种有效方式,可使其在使用期间保持良好的力学性能。Roman等^[10]在猪冠脉的体外降解实验使用Resoloy(镁锌铝合金)替代WE43,并配备了氟化物钝化层和PLLA涂层组成Res-PF支架系统,使镁合金BVS在猪体内的降解速率变慢。

铁基BVS极慢的降解速率与固体降解产物的残留限制了其安全应用。但铁基支架很容易通过合金化及表面改性获得支架壁厚超薄且力学性能媲美钴铬合金的超薄支架,并且Li等^[11]通过动物实验(猪)证实PLA涂层可以调节铁基BVS的降解速率,使铁基BVS成为最有希望取代DES的新一代支架。

相比于铁基和镁基BVS,锌的标准腐蚀电压介于两者之间,意味着锌基BVS具备较适宜的降解速率,并且通过引入合金元素可以极大改善锌基BVS的力学性能^[12]。不同于镁基BVS出现的析氢反应,锌基BVS的降解过程以吸氧腐蚀为主,但高浓度的锌可破坏细胞内信号通路以及诱导细胞凋亡和坏死,细胞毒性大大限制了锌在可降解金属中的进一步应用^[13]。目前尚未有锌基BVS应用在临床中。

2 生物可降解支架的循证医学证据

2.1 第1个人类临床试验的可降解支架 Igaki-Tamai stents

Igaki-Tamai stents是第1个进入人类临床试验的BVS,由PLLA组成,厚度约为170 μm,没有抗增殖药物^[14]。随访1年时靶病变血运重建(target lesion revascularization,TLR)和靶血管血运重建(target vessel revascularization,TVR)的累积发生率均为16%,5年时为18%和22%,10年时为28%和38%,不包括全因死亡、心源性死亡(心肌梗死、充血性心力衰竭、低排出量型心力衰竭、致命性心律失常、未知的死亡和不明原因的死亡)和主要心脏不良事件(心源性死亡、非心源性死亡、非致死性心肌梗死、TVR及TLR)的10年生存率分别为87%、98%和50%。记录了2个明确的ST(1个亚急性,1个极晚期)。作为最先开始的BVS,Iga-

ki-Tamai stents 展现了较好的可行性,但同期上市的第1代DES掩盖了Igaki-Tamai stents的光芒。

2.2 第1代聚合物生物可降解支架 Abbott BVS

雅培的药物洗脱生物可降解支架(Abbott BVS)是由 PLLA 制成,3年内被人体完全吸收。迄今为止,多项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)对10 000多例患者进行了Abbott BVS与新一代钴铬依维莫司洗脱支架(everolimus-eluting stent, EES)的比较。初步研究显示,患者植入Abbott BVS 2年后靶病变管腔扩大以及血管运动和内皮功能恢复,这个最初的、高度选择的患者队列证实了Abbott BVS良好的临床效果^[15]。此外Abbott BVS在急性冠脉综合征、冠脉分叉病变、隐静脉移植、慢性完全闭塞病变或冠脉长病变中也被证实可行^[16]。该支架在2011年获得了CE认证,并于2012年9月在欧洲上市,2016年FDA批准在美国上市。然而ABSORB II试验的3年结果^[17]显示,Abbott BVS和EES改善血管舒缩运动的能力相似,但Abbott BVS的LLL更大,3年内的不良事件发生率高于EES,尤其是靶血管心肌梗死(target vessel myocardial infarction, TVMI)(8.6% vs. 5.9%, $P < 0.05$)和ST(2.3% vs. 0.7%, $P < 0.05$)。尽管在ABSORB IV试验和COMPARE-ABSORB试验中,通过在植入前后严格进行扩张处理并规避了小血管病变,使得TLR发生的风险得到了很大改善,但ST的发生率仍然较高^[18-19]。在AIDA试验提前公布Abbott BVS 2年内ST的发生率仍然较高后($RR = 3.87$, 95% $CI: 1.78 \sim 8.42$, $P < 0.01$),2017年Abbott BVS退市。之后2018年一项荟萃分析发现,BVS植入患者(与EES比较)1、2和3年的随访中ST、TLR、心肌梗死(myocardial infarction, MI)及靶病变失败(target lesion failure, TLF)的风险较EES增高,尤其是晚期ST^[20]。同期AIDA 5年随访也提出Abbott BVS组有4.8%的患者发生明确/可能的ST,而EES组仅为1.5%($HR = 3.32$, 95% $CI: 1.78 \sim 6.17$, $P < 0.01$)^[21]。在ABSORB III试验的5年随访中,BVS组的TLF发生率高于EES组($P > 0.05$),TVMI(10.4% vs. 7.5%, $P < 0.05$)和ST(2.5% vs. 1.1%; $P < 0.05$)与3年随访时的一样^[22]。值得注意的是,42.8%的患者持续双重抗血小板治疗直至5年,出血风险大大增加。

2.3 第2代镁稀土合金生物可降解支架 Magmaris 支架

BIOSOLVE-II研究评估了第2代药物洗脱可降解金属支架(Magmaris 支架)在新发冠脉病变患者中的安全性和有效性。6、12个月时的随访中,没有明确/可能的ST形成,表现出持续12个月的安全性。经过3年的长期随访,91.5%(151/165)

患者心绞痛症状消失,仅有11例(6.3%)患者出现TLF,其中包括4例(2.3%)心脏性死亡、1例(0.6%)TVMI和6例(3.4%)临床驱动的TLR,没有ST事件发生^[23]。3年中有25例患者在12个月和36个月时分别进行了CAG评估,发现在12~36个月,节段内、支架内的LLL和直径狭窄(diameter stenosis, DS)仅轻微增加[LLL: (0.11 ± 0.28) mm vs. (0.13 ± 0.30) mm; DS: (3.8 ± 10.1)% vs. (4.1 ± 10.2)%]^[7]。在植入后3年,也就是吸收后2年,提示在低风险患者中植入Magmaris 支架是安全的。随后进行的BIOSOLVE-IV^[24]是一项国际性、单组、多中心研究,第1批纳入了1075例患者,12个月时TLF的Kaplan-Meier估计值为4.3%(95% $CI: 0 \sim 3.2$, $P > 0.05$),包括3.9%的TLR、0.2%的心源性死亡和1.1%的TVMI。

事实上,ESC指南和EAPCI生物可降解支架特别工作组承认Magmaris 支架的研究成果,稍显不足的是样本量较小^[25-26]。SICI-GISE共识文件也提到,较Abbott BVS而言,Magmaris 支架ST发生率更低、推送和机械性能更好^[27]。与Abbott BVS相比,Magmaris 支架增强了径向力,缩短了吸收周期,仅为12个月,并且改良了支架边缘设计,圆形的边缘更利于嵌入血管减少湍流。虽然在长达3年的随访中,Magmaris 支架的ST发生率较Abbott BVS明显改善,然而仅有29%的患者随访了造影,这意味着该研究可能低估了ST的发生率^[23]。值得关注的是,大样本的BIOSOLVE-IV研究中,12月时的ST发生率仅为0.5%。

需注意的是,使用Magmaris 支架应严格把握应用指征^[27]。该支架目前仅限于稳定型/不稳定型心绞痛或非ST段抬高型心肌梗死,尚未证实在严重钙化、弥漫性疾病、过度弯曲或成角的病变中的安全性。除此之外,始终遵守4P策略(patient selection, proper sizing, pre-dilation, post-dilation),必要时使用冠脉内成像技术对Magmaris 支架的植入获得最佳结果至关重要。

2.4 国内生物可降解支架的临床研究

XINSORB BVS^[28]是由葛均波院士及其团队研发并开展的国内首项BVS人体试验。单一新发冠脉病变的5年临床结果显示,主要终点TLF[心源性死亡、TVMI、缺血驱动的靶病变血运重建(ischemia driven-target lesion revascularization, ID-TLR)]发生了4例(13.3%),主要心血管不良事件(major adverse cardiovascular events, MACE)发生率为16.7%(5/30),1例晚期ST,该病例导致了TVMI。在XINSORB RCT研究中^[29],BVS组仅有0.01%的患者发生ST。与TIVOLI DES组比较,无论是TLF(5.0% vs. 6.2%)、患者相关的复

合终点 (patient-oriented composite endpoint, PoCE) (10.3% vs. 8.7%)、MACE (5.0% vs. 6.2%)、全因死亡 (2.5% vs. 0)、靶血管心肌梗死 (1.0% vs. 0), 还是缺血驱动的 TVR (4.5% vs. 6.2%), 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。表明 XINSORB BVS 与传统 DES 具有相当的有效性和安全性。

FUTURE-I^[7] 是一项关于 Firesorb BVS 治疗简单冠脉病变的前瞻性、单中心研究, 薄壁设计的 Firesorb BVS 有利于靶病变植入后内皮化并减少了支架边缘湍流。在 4 年的临床随访中, PoCE 为 4.4%, 未发生 ST 和 TLF 事件。2021 年 Song 等人^[30] 发布了多中心随机对照的 Future-II 研究 (与 EES 比较), BVS 组 1 年后的造影显示节段内 LLL 不劣于 EES [(0.17 ± 0.27) mm vs. (0.19 ± 0.37) mm, $P < 0.01$], 使用 OCT 评价两组 1 年后的支架覆盖率同样达到了非劣性检验标准, 并且术后的 TLF 与 PoCE 发生率与 EES 组相似, 两组均未发现 ST。

NeoVas-西罗莫司洗脱聚 L-乳酸 (PLLA) 支架为北部战区总医院韩雅玲院士所牵头研发。NeoVas 12 个月的客观绩效研究纳入 1103 例患者, 术后 1 年 TLF 发生率为 3.0%, 2 年为 5%, 记录了 5.4% 的 PoCE 和 0.5% 的 ST 发生率^[5]。2018 年一项评估 NeoVas 安全性和有效性的 RCT 选择 EES 作为对照, 主要终点为术后 1 年的节段内 LLL [NeoVas 组: (0.14 ± 0.36) mm; EES 组: (0.11 ± 0.34) mm], 差异无统计学意义, 达到非劣性检验的标准^[31]。2019 年 CIT 大会上韩院士公布了 NeoVas RCT 3 年的临床结果, NeoVas 组 (EES 组) TLF 发生率为 6.9% (6.1%), 心源性死亡为 0.7% (0.7%), ST 为 1.1% (0.7%), TVMI 为 2.2% (1.4%), ID-TLR 为 4.7% (4.7%), 两组差异无统计学意义。NeoVas 支架现已在全国开展了大规模的临床应用。

经过跌宕起伏的发展后, 第 2 代 BVS 在简单冠脉病变中的有效性及安全性已得到证实, 相关循证医学证据见表 1, 但在 ISR 及复杂冠脉病变中是否使用 BVS 仍需进一步研究, 也许改进了支架工艺后可以扩大支架应用的指征。

3 生物可降解支架面临的挑战

3.1 中晚期支架内血栓发生率增加

有证据表明, BVS 植入中晚期后 ST 的发生率增加。Abbott BVS 短期的结果令人欣喜, 但 2~5 年的临床研究均表明 ST 形成的风险高于 DES^[33]。原因之一在于与 DES 相比, Abbott BVS 支架壁较厚, 边缘会产生更强的湍流和血小板活化, 同时更厚的支架常导致冠脉内皮化延迟和冠脉侧支闭塞, 从而增加了 ST 形成风险^[34]。经 IVUS 检查发现,

急慢性的 ST 常发生在直径较小与复杂的病变中。ABSORB III 中有 18.8% 的患者病变直径 < 2.25 mm, 这与 1 年内 ST 的形成密切相关, 并且 BVS 的机械故障、操作者的经验以及 BVS 在植入后是否后扩张也影响着 ST 的发生^[22,35]。EAC 研究显示, 12 个月时 ST 的独立预测因子是植入 BVS 前未进行预扩张和停用双联抗血小板药物^[36]。由此说明了 PSP 策略在减少 ST 发生率上的重要性。但即使在支架植入前后做了充分准备, 仍不能完全预防 ST 发生。BVS 吸收晚期的不连续及塌陷是可以预见的, 而支架的快速降解常导致径向力的过早损失和降解产物超载, 已有研究表明支架降解后期的断裂和不连续可能是晚期 ST 形成的原因之一^[37]。Fiuza 等^[38] 对 Reva Medical Fantom Encore BVS 降解过程中的机械和物理性能进行了系统评估, 发现 2 个月后 BVS 的径向刚度和强度开始减弱, 并且延展性损失严重, 2 年后可见实质性的支架骨折, 表明 BVS 植入晚期的不连续、碎裂以及分解可能与 ISR、ST 形成相关。此外, 在聚合物整体降解和吸收过程中的超敏反应或炎症反应也与 ST 也有一定关系^[39]。可见, BVS 植入后 ST 形成的主要原因可能与未筛选出最佳入选标准患者、未遵守 PSP 策略以及支架的降解速率失控相关^[35]。

3.2 冠脉内生物可降解支架的再狭窄

第 2 代 BVS 在临床上获得的收益大于第 1 代, 然而 ISR 仍然无法避免, 一些研究显示出较高的 BVS-ISR 发生^[17]。BVS-ISR 的原因包括新生内膜增生、新生内膜粥样硬化、区域丢失、平台反冲或折叠以及 BVS 支架的断裂, 同时支架吸收后径向强度的减弱也有一定贡献^[40-42]。除此之外, 支架的厚度是 TLR 和 ISR 的重要决定因素, 目前美国 FDA 批准的 DES 支架厚度在 90 μm 以内, 而现在临床使用的 BVS 基本都大于 100 μm 。BVS-ISR 的治疗受限于支架吸收的程度, 因此再次干预的结果可能会因 BVS 植入时间的长短而有所不同^[43]。事实上, 当 BVS 部分降解或不再存在时, BVS-ISR 构成了一种独特的新型再狭窄^[40]。因此, 使用 DES 或药物球囊 (drug eluting balloon, DEB) 治疗这些患者 (没有潜在的金属层) 可能会产生与 DES-ISR 患者不同的结果。RIBS VII 研究发现, 与 DES-ISR 患者相比, BVS-ISR 病变更长, 且多发生于左前降支^[43]。

3.3 可降解支架“降解”与“支撑”存在矛盾

有研究表明支架吸收时间延长或径向力过早损失都增加了植入失败的风险。铁基支架的体内降解速度较慢且不均匀, MRI 相容性较差, 同时过量的铁吸收将永久地存储在肝脏、心脏及内分泌腺中^[44]。长周期的降解、缓慢的清除、固体腐蚀产物

的安全性以及过量的铁吸收成为铁基 BVS 进一步发展的限制因素。镁及其合金的固有特点是 X 线下可视性差、降解速率快, 而过快的降解速率则导致了支架径向力的过早损失和降解产物的超载^[45]。2016 年获得 CE 批准的 Magmaris 支架显示出非常有希望的临床前和临床结果, 但在实际应用中发现 Magmaris 意外转化产物形成、支架过早

拆除和径向力过早损失等一系列问题^[46-47]。金属 BVS 的降解速率难以控制, 通过改变合金成分和微观结构可以调节金属 BVS 的降解速率, 该领域的研究仍在进行中。相对聚合物 BVS 而言, 其降解速率虽然可控, 但聚合物相对于血液和血管缺乏 X 线对照, PCI 过程中可能难以观察到支架不完全贴壁的现象^[48]。

表 1 冠脉内生物可降解支架循证医学证据
Table 1 Evidence-based medicine of coronary artery bioresorbable vascular scaffold

研究	开始年份	随访时间/年	BVS 支架 (对照组支架)	入选患者数量/病变数量	主要终点及结果	支架内血栓
Igaki-Tamai stents 研究 ^[14]	1998—2000	10	Igaki-Tamai stents	50/63	TLR(TVR)的累积发生率: 1 年时 16% (16%), 5 年时 18% (22%), 10 年时 28% (38%)	2 例
ABSORB II 研究 ^[17]	2011—2013	3	Abbott BVS (XIENCE 支架)	335(166)/364(182)	第 1 个主要终点: 血管舒缩反应性无差异; 第 2 个主要终点: LLL 率 BVS 组大于 Xience 组	BVS 组不劣于 Xience 组
ABSORB III 研究 ^[22]	2014	5	Abbott BVS (XIENCE 支架)	1322(686)/1385(713)	1 年时 TLF: BVS 组不劣于 Xience 组; 2~5 年时 TLF: BVS 组显著高于 Xience 组	BVS 组劣于 Xience 组
ABSORB China 研究 ^[32]	2014	3	Abbott BVS (XIENCE 支架)	241(239)/251(252)	3 年时 TLF: BVS 组不劣于 Xience 组	2~3 年内 0 例
BIOSOLVE-II 和-III 研究 ^[23]	2013—2015	3	Magmaris	184/189	TLF: 6.3%; 心脏性死亡: 2.3%; TVMI: 0.6%; ID-TLR: 3.4%	0 例
BIOSOLVE-IV 研究 ^[24]	2016	1	Magmaris	1075/1121	1 年时 TLF: 4.3%	5 例
XINSORB 研究 ^[28]	2013—2014	5	XINSORB BVS	30/30	5 年时 TLF: 13.3%	1 例
XINSORB RCT 研究 ^[29]	2014—2015	4	XINSORB BVS (TIVOLI SES)	200(195)/210(216)	两组在 TLF、PoCE、MACE、ID-TLR、TVMI、ID-TVR 的差异均无统计学意义	BVS 组 2 例
FUTURE-I 研究 ^[6]	2016	4	Firesorb BVS	45/45	PoCE 发生率为 4.4%	0 例
FUTURE-II RCT 研究 ^[30]	2017—2019	1	Firesorb BVS (EES)	215(218)/221(226)	1 年后造影显示节段内 LLL 不劣于 EES	0 例
NeoVas 客观绩效研究 ^[5]	2014—2016	1	NeoVas BVS	1103/1170	1 年时 TLF 发生率为 3%, 显著低于 8.5% 的绩效目标	5 例
NeoVas RCT 研究 ^[31]	2014—2015	3	NeoVas BVS (EES)	278(282)/278(283)	3 年时 TLF: BVS 组不劣于 Xience 组	BVS 组不劣于 EES 组

一项比较超薄 DES (<70 μm) 和较厚 DES (81~125 μm) 的荟萃分析表明, 超薄 DES 与 TLF 降低相关 (RR = 0.84, 95% CI: 0.72 ~ 0.99, P < 0.05)^[49]。中国科学院医学院研究了氮化铁 BVS 在动物体内 (猪) 的生物吸附机制以及支撑性能, 表明厚度 70 μm 的氮化铁 BVS 交叉剖面、反冲和径向强度均优于现有 EES, 缺点在于 53 个月后才完

全降解^[1]。而降解速率可控的聚合物 BVS 想要达到类似的力学性能则需要 150 μm 左右的支架壁厚, 厚度增加的同时也增加了 ST 的形成风险^[48]。在追求更薄支架的同时, 降解速率是一个不能忽视的问题。2019 年 Zheng 等^[50]将西罗莫司洗脱铁基生物可降解支架 (IBS, <70 μm) 与 EES 植入到动物模型 (猪) 中。与既往铁基 BVS 不同的是, IBS

添加了锌缓冲层。结果显示 IBS 可以保持完整性至少 90 d,并提供足够的机械支撑长达 180 d,降解速率更加合理,同时第 7 天和第 14 天 IBS 的冠脉内皮化明显快于 EES。事实上,开发新一代 BVS 的目标是可控的降解速率、稳定的机械性能、优异的生物相容性和 X 线下的可视性。

3.4 冠脉内成像引导 BVS 植入可增加临床获益

Stone 等^[51]的一项荟萃分析显示, Abbott BVS 较 EES 的 TLF 发生率增高部分归因于 Abbott BVS 的次优植入技术。目前 CAG 在导 BVS 植入有一定局限性,首先 CAG 是三维物体的二维成像,其成像结果受到组织重叠的干扰以及造影设备角度的影响,其次 CAG 所提供的主要是血管管腔图像,而无法提供血管壁、斑块组成、病变范围和分布等详细信息,可能造成 BVS 植入后几何结构缺失、BVS 膨胀不全、BVS 不对称或者偏心、BVS 不连续和错位、不必要的后扩张以及无法评估近、远端血管管径差异过大等问题^[52-55]。并且由于 BVS 支架较厚、X 线下透视性差的问题,通过 CAG 植入 BVS 常检测不出支架扩张不全等问题。

在使用 PCI 的经验学习中,冠脉内成像技术(IVUS 和 OCT)有助于获得更大的管腔收益、减少不良事件和避免在严重钙化病变中植入 BVS,其在指导冠心病患者 PCI 干预方面的价值已被最近的冠脉血运重建临床实践指南所认可^[25,56-57]。Stefano 等^[58]通过 IVUS 检查植入 Abbott BVS 的 185 个病变中有 53 个(28.6%)支架扩张不足、错位,并对其中的 36 例(67.9%)进行了后扩张,经过 60 个月的中位随访发现,经 IVUS 引导植入的 BVS 与较低的 TLR 相关($OR = 0.24, 95\% CI: 0.09 \sim 0.62, P < 0.01$),单变量分析显示 IVUS 对 TLR 具有保护作用。

4 展望

BVS 的设计目的是克服 DES 治疗过程中存在的 ST、ISR 等,但与 DES 相比,第 1 代 BVS ABSORB 系列试验结果显示,无论是早期还是晚期,TLF 和 ST 发生率都有所增加,未达到预期的结果^[40-41]。在 DES 发展史中,第 1 代 DES 最初也以极大的热情被快速应用至临床中,但是长期结果随访发现,晚期的 ST 发生率及 ISR 不断增加,第 2、3 代 DES 在临床应用中才有所改善。这也使得 BVS 获得了较高的竞争起点,直到第 2 代 BVS 才表现出不劣于 DES 的中短期安全性和有效性。BVS 正在经历着技术的演变,包括更佳生物相容性、更薄的支架、更好的力学性能以及吸收动力学。目前 ISR 患者推荐使用 DES 或 DCB 治疗(I 类推荐, A 级证据),而 BVS 作为一种新型的冠脉无植入方法,在探索 ISR 治疗的进程中毫无疑问也引起了关注,以其独特的优势可能为 ISR 治疗开辟一条新的

道路^[32]。此外,BVS 在简单病变中的有效性和安全性已得到证实,但复杂病变的应用仍需要探索。如果 BVS 克服了终身服用抗血小板药物,将成为 BVS 的另一个优势。相信在不远的将来,新一代的 BVS 将为冠心病患者带来更多的获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Lin W, Qin L, Qi H, et al. Long-term in vivo corrosion behavior, biocompatibility and bioresorption mechanism of a bioresorbable nitrided iron scaffold[J]. *Acta Biomater*, 2017, 54:454-468.
- [2] Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, et al. Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(5): 286-304.
- [3] Serruys PW, Ormiston J, van Geuns RJ, et al. A Poly-lactide Bioresorbable Scaffold Eluting Everolimus for Treatment of Coronary Stenosis: 5-Year Follow-Up [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(7):766-776.
- [4] Yin T, Du R, Wang Y, et al. Two-stage degradation and novel functional endothelium characteristics of a 3-D printed bioresorbable scaffold[J]. *Bioact Mater*, 2022, 10:378-396.
- [5] Xu K, Fu G, Xu B, et al. Safety and efficacy of the novel sirolimus-eluting bioresorbable scaffold for the treatment of de novo coronary artery disease: One-year results from a prospective patient-level pooled analysis of NeoVas trials[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, 93(S1):832-838.
- [6] Li CJ, Xu B, Song L, et al. The safety and efficacy of Firesorb bioresorbable scaffold in first-in-man study for coronary artery disease: the four-year outcomes [J]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2021, 49(2):128-135.
- [7] Haude M, Ince H, Toelg R, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold(DREAMS 2G)in patients with de novo coronary lesions: three-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE- II first-in-man trial[J]. *EuroIntervention*, 2020, 15(15):e1375-e1382.
- [8] Liang X, Gao J, Xu W, et al. Structural mechanics of 3D-printed poly(lactic acid) scaffolds with tetragonal, hexagonal and wheel-like designs[J]. *Biofabrication*, 2019, 11(3):035009.
- [9] Liu Y, Zheng YF, Chen XH, et al. Fundamental Theory of Biodegradable Metals-Definition, Criteria, and Design[J]. *Adv Funct Mater*, 2019, 29(18).
- [10] Menze R, Wittchow E. In vitro and in vivo evaluation of a novel bioresorbable magnesium scaffold with different surface modifications[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2021, 109(9):1292-1302.
- [11] Li X, Zhang W, Lin W, et al. Long-Term Efficacy of Biodegradable Metal-Polymer Composite Stents After the First and the Second Implantations into Porcine

- Coronary Arteries[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2020,12(13):15703-15715.
- [12] Wang Y J, Venezuela, and M Dargusch. Biodegradable shape memory alloys: Progress and prospects[J]. Biomaterials, 2021, 279; p. 121215.
- [13] Levy G K, J Goldman, and E Aghion. The Prospects of Zinc as a Structural Material for Biodegradable Implants-A Review Paper[J]. Metals, 2017, 7(10).
- [14] Nishio S, Kosuga K, Igaki K, et al. Long-Term (>10 Years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents[J]. Circulation, 2012, 125(19):2343-2353.
- [15] Råber L, Ueki Y. Bioresorbable Scaffolds; Unfulfilled Prophecies[J]. Circulation, 2019, 140(23):1917-1920.
- [16] Tarantini G, Mojoli M, Masiero G, et al. Clinical outcomes of overlapping versus non-overlapping everolimus-eluting absorb bioresorbable vascular scaffolds: An analysis from the multicentre prospective RAI registry (ClinicalTrials.gov identifier: NCT02298413) [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2018, 91(1):E1-E16.
- [17] Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial[J]. Lancet, 2016, 388(10059):2479-2491.
- [18] Chang CC, Onuma Y, Achenbach S, et al. Absorb Bioresorbable Scaffold Versus Xience Metallic Stent for Prevention of Restenosis Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients at High Risk of Restenosis; Rationale and Design of the COMPARE ABSORB Trial[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2019, 20(7):577-582.
- [19] Stone GW, Ellis SG, Gori T, et al. Blinded outcomes and angina assessment of coronary bioresorbable scaffolds: 30-day and 1-year results from the ABSORB IV randomised trial[J]. Lancet, 2018, 392(10157):1530-1540.
- [20] Felix CM, van den Berg VJ, Hoeks SE, et al. Mid-term outcomes of the Absorb BVS versus second-generation DES: A systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2018, 13(5):e0197119.
- [21] Kerkmeijer LSM, Renkens MPL, Tijssen RYG, et al. Long-term clinical outcomes of everolimus-eluting bioresorbable scaffolds versus everolimus-eluting stents; final five-year results of the AIDA randomised clinical trial [J]. Euro Intervention, 2022, 17(16):1340-1347.
- [22] Kereiakes DJ, Ellis SG, Metzger DC, et al. Clinical Outcomes Before and After Complete Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold Resorption: Five-Year Follow-Up From the ABSORB III Trial[J]. Circulation, 2019, 140(23):1895-1903.
- [23] Haude M, Ince H, Kische S, et al. Sustained Safety and Performance of the Second-Generation Sirolimus-Eluting Absorbable Metal Scaffold; Pooled Outcomes of the BIOSOLVE-II and-III Trials at 3 Years[J]. Cardiovasc Revasc Med, 2020, 21(9):1150-1154.
- [24] Verheye S, Wlodarczak A, Montorsi P, et al. BIOSOLVE-IV-registry: Safety and performance of the Magmaris scaffold; 12-month outcomes of the first cohort of 1,075 patients[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2021, 98(1):E1-E8.
- [25] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40(2):87-165.
- [26] Byrne RA, Stefanini GG, Capodanno D, et al. Report of an ESC-EAPCI Task Force on the evaluation and use of bioresorbable scaffolds for percutaneous coronary intervention; executive summary[J]. EuroIntervention, 2018, 13(13):1574-1586.
- [27] Galli S, Testa L, Montorsi P, et al. SICI-GISE Position Document on the Use of the Magmaris Resorbable Magnesium Scaffold in Clinical Practice [J]. Cardiovasc Revasc Med, 2022, 34:11-16.
- [28] Wu Y, Yin J, Chen J, et al. Final report of the 5-year clinical outcomes of the XINSORB bioresorbable sirolimus-eluting scaffold in the treatment of single de novo coronary lesions in a first-in-human study[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(18):1162.
- [29] 吴轶喆, 殷嘉晟, 葛雷, 等. XINSORB 生物可吸收西罗莫司洗脱支架治疗原位冠状动脉狭窄病变随机对照研究 4 年临床结果 [J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28(9):493-499.
- [30] Song L, Xu B, Chen Y, et al. Thinner Strut Sirolimus-Eluting BRS Versus EES in Patients With Coronary Artery Disease; FUTURE-II Trial [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2021, 14(13):1450-1462.
- [31] Han Y, Xu B, Fu G, et al. A Randomized Trial Comparing the NeoVas Sirolimus-Eluting Bioresorbable Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stents [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2018, 11(3):260-272.
- [32] Xu B, Yang Y, Han Y, et al. Comparison of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds and metallic stents; three-year clinical outcomes from the ABSORB China randomised trial [J]. EuroIntervention, 2018, 14(5):e554-e561.
- [33] Ali ZA, Gao R, Kimura T, et al. Three-Year Outcomes With the Absorb Bioresorbable Scaffold; Individual-Patient-Data Meta-Analysis From the ABSORB Randomized Trials [J]. Circulation, 2018, 137(5):464-479.
- [34] Colombo A, Ruparelia N. Who Is Thrombogenic: The Scaffold or the Doctor? Back to the Future! [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2016, 9(1):25-27.
- [35] Costantini CR, Denk MA, De Macedo RM, et al. Absorb bioresorbable vascular scaffold outcomes following implantation with routine intravascular imaging

- guidance[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(1): 48-55.
- [36] Wiebe J, Hofmann FJ, West N, et al. Outcomes of 10, 312 patients treated with everolimus-eluting bioresorbable scaffolds during daily clinical practice-results from the European Absorb Consortium[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2022, 99(3): 533-540.
- [37] Sorrentino S, Giustino G, Mehran R, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds Versus Everolimus-Eluting Metallic Stents[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(25): 3055-3066.
- [38] Fiuza C, Polak-Krašna K, Antonini L, et al. An experimental investigation into the physical, thermal and mechanical degradation of a polymeric bioresorbable scaffold[J]. *J Mech Behav Biomed Mater*, 2022, 125: 104955.
- [39] Otsuka F, Pacheco E, Perkins LE, et al. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(3): 330-342.
- [40] Antuña P, Cuesta J, García-Guimaraes M, et al. Treatment of In-Stent Restenosis: When the Stent Is No Longer There[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2020, 13(7): e53-e55.
- [41] Cuesta J, Antuña P, Bastante T, et al. Late structural discontinuity after bioresorbable vascular scaffold implantation in patients with in-stent restenosis[J]. *EuroIntervention*, 2021, 16(13): 1104-1105.
- [42] Ortega-Paz L, Brugaletta S, Gomez-Lara J, et al. Target lesion revascularisation of bioresorbable metal scaffolds: a case series study and literature review[J]. *EuroIntervention*, 2021, 16(13): 1100-1103.
- [43] Alfonso F, Cuesta J, Ojeda S, et al. Procedural Results and One-Year Clinical Outcomes of Treatment of Bioresorbable Vascular Scaffolds Restenosis (from the RIBS VII Prospective Study)[J]. *Am J Cardiol*, 2022, 162: 31-40.
- [44] Dos Santos L, S. R. Bertoli, R. A. Ávila, et al. Iron overload, oxidative stress and vascular dysfunction: Evidences from clinical studies and animal models[J]. *Biochim Biophys Acta Gen Subj*, 2022, 1866(9): 130172.
- [45] Amukarimi S, Mozafari M. Biodegradable magnesium-based biomaterials: An overview of challenges and opportunities[J]. *MedComm*, 2021, 2(2): 123-144.
- [46] Joner M, Ruppelt P, Zumstein P, et al. Preclinical evaluation of degradation kinetics and elemental mapping of first- and second-generation bioresorbable magnesium scaffolds[J]. *EuroIntervention*, 2018, 14(9): e1040-e1048.
- [47] Cubero-Gallego H, Vandeloo B, Gomez-Lara J, et al. Early Collapse of a Magnesium Bioresorbable Scaffold [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2017, 10(18): e171-e172.
- [48] Toong D, Toh HW, Ng J, et al. Bioresorbable Polymeric Scaffold in Cardiovascular Applications[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10).
- [49] Bangalore S. Response by Bangalore to Letter Regarding Article, "Newer-Generation Ultrathin Strut Drug-Eluting Stents Versus Older Second-Generation Thicker Strut Drug-Eluting Stents for Coronary Artery Disease: Meta-Analysis of Randomized Trials" [J]. *Circulation*, 2019, 139(17): 2083-2084.
- [50] Zheng JF, Qiu H, Tian Y, et al. Preclinical Evaluation of a Novel Sirolimus-Eluting Iron Bioresorbable Coronary Scaffold in Porcine Coronary Artery at 6 Months [J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, 12(3): 245-255.
- [51] Stone GW, Kimura T, Gao R, et al. Time-Varying Outcomes With the Absorb Bioresorbable Vascular Scaffold During 5-Year Follow-up: A Systematic Meta-analysis and Individual Patient Data Pooled Study [J]. *JAMA Cardiol*, 2019, 4(12): 1261-1269.
- [52] Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys PW, et al. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging[J]. *EuroIntervention*, 2017, 12(14): 1747-1756.
- [53] Ali ZA, Karimi Galougahi K, Shlofmitz R, et al. Imaging-guided pre-dilatation, stenting, post-dilatation: a protocolized approach highlighting the importance of intravascular imaging for implantation of bioresorbable scaffolds [J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2018, 16(6): 431-440.
- [54] Suwannasom P, Sotomi Y, Ishibashi Y, et al. The Impact of Post-Procedural Asymmetry, Expansion, and Eccentricity of Bioresorbable Everolimus-Eluting Scaffold and Metallic Everolimus-Eluting Stent on Clinical Outcomes in the ABSORB II Trial[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9(12): 1231-1242.
- [55] Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, et al. Mechanisms of Very Late Bioresorbable Scaffold Thrombosis: The INVEST Registry [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2330-2344.
- [56] 曾秋棠, 程翔, 彭昱东. 冠状动脉功能学和腔内影像学评价进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(5): 398-401.
- [57] 张婷婷, 礼兆悦, 涂应锋. 光学相干断层成像技术在冠状动脉支架失败中的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(12): 1157-1161.
- [58] Albani S, Giannini F, Mitomo S, et al. Bioresorbable Vascular Scaffold With Optimized Implantation Technique: Long-Term Outcomes From a Single-Center Experience[J]. *J Invasive Cardiol*, 2021, 33(2): E115-E122.