

介入医学工程现状和发展趋势

奚廷斐, 郑玉峰

(北京大学 前沿交叉学科研究院生物医用材料与组织工程研究中心, 北京 100871)

摘 要: 介入治疗具有微创性、可重复性、定位准确、疗效高、见效快、并发症少、多种技术联合应用简便易行等优点。介入放射学已经成为与内科学、外科学并驾齐驱的第 3 治疗学科, 主要包括腹部介入放射学、心脏介入放射学、神经介入放射学、妇产介入放射学等分支。综合评述了国内外微创介入治疗器械与材料的现状。详细介绍了心血管、脑血管、外周血管介入医学工程材料及器械的技术开发现状、临床应用及国产化现状, 并在客观分析和综合评价后对该领域的未来发展趋势作了展望。

关键词: 介入治疗器械及材料; 临床应用; 国产化; 展望

中图分类号: R318 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2010)12-0017-10

Current Situation and Development Tendency of Interventional Medical Device

XI Tingfei, ZHENG Yufeng

(Center of Biomedical Materials and Tissue Engineering, Academy for Advanced Interdisciplinary Studies, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Interventional therapy has the advantages of minimal invasiveness, duplication, accurate position, high and more rapid effect, and less complication, and it is easy to be applied along with many other techniques. While keeping pace with internal medicine and surgery, interventional radiology has become the third therapeutic discipline, consisting of sub-branches such as abdominal interventional radiology, interventional cardio-radiology, interventional neuro-radiology, interventional gynaeco-radiology, and etc. This paper reviews the current domestic and overseas status about both interventional therapy and minimally invasive medical devices and materials, with special attention to the technology research and development, clinical application, and domestic manufacturing condition of the medical devices and materials used within cardiovascular, cerebrovascular and peripheral blood vessels. Future prospects of development tendency in this field are given after objective analysis and comprehensive evaluation.

Key words: minimally invasive; interventional therapy device and material; clinical application; domestic manufacture; prospects

1 介入医学工程概述

1.1 介入医学工程的发展历程

介入医学工程是近年来迅速发展起来的新兴技术学科, 它揭开了医学科技的新篇章^[1-16]。介入医学工程是指采用系列介入器械与材料(或称为微创器械与材料)和现代化数字诊疗设备进行诊断与治疗操作的医学工程技术。与传统外科手术相比, 进行介入治疗, 无须开刀, 只需局部麻醉, 开 1~2 mm 的小口, 具有出血少、创伤小、并发症少、安全可靠、术后恢复快等优点, 大大减轻了病人所承受的痛苦, 降低了手术者的操作难

度, 手术时间及住院时间显著缩短, 费用亦明显降低。

介入医学工程是 20 世纪末医学对人类文明的重要贡献之一, 在治疗冠心病方面贡献尤为突出。1990 年代发展成熟的微创技术称为经皮腔内冠状动脉成型术和支架术, 不需要开胸、全麻和心肺体外转流, 在 X 射线屏幕下操作, 病人保持清醒, 操作者通过经皮穿刺病人外周动脉插入一种特别的球囊导管及支架达到病人冠状动脉, 扩张狭窄的病变局部, 释放金属网状结构支架, 达到与冠状动脉搭桥手术类似的疗效。微创介入手术及相关精密医疗仪器的出现, 使 2001 年心血管疾病的死亡率比 1980 年下降 40%, 是医学的巨大进步。“微创、无痛、舒适”已成为当今人们追求的医疗理念, 成为 21 世纪临床医学发展的趋势, 因而微创医疗作为一种崭新的手术方法, 以其迅猛的速度发展壮大起来, 手术范围

几乎涵盖了心血管、脑血管、癌症、外科、妇科、耳鼻咽喉科等学科(表 1)。介入医学工程技术一方面取代传统外科手术治疗疾病,提供一种创伤较小的治疗手段,另一方面使一些传统手术难以处理的疾病得以解决,为广大患者带来福音。因而专家预测 21 世纪微创介入医学工程技术会取代外科手术,在很多领域成为一项主要

治疗手段。微创介入医学工程技术的快速发展及普及离不开介入医学器械与介入医学材料的发明和应用,应用于不同类型介入手术的器械和材料有很多种。根据治疗疾病的不同,可分为心血管介入器械、脑血管介入器械、外周血管介入器械、非血管介入器械等。图 1 示意了目前获临床应用的介入医学工程器械与材料种类。

表 1 介入医学工程技术涵盖的治疗领域及可治疗的疾病
Table 1 Treatable field and diseases covered by interventional medical engineering

Treatable field	Treatable diseases
Cardiovascular	Coronary heart disease, congenital heart disease, tachycardia and atria fibrillation, ventricular arrhythmia, myocardial infarction
Cerebrovascular	Ischemic stroke and hemorrhagic stroke, carotid stenosis, vertebral artery stenosis, cerebral artery stenosis, cerebral aneurysm, arteriovenous malformantion
Peripheral vascular and venous	Renal artery stenosis, Iliac artery stenosis, femoral artery stenosis, popliteal femoral artery stenosis, subclavian artery stenosis, aortic aneurysm, Iliac artery aneurysm, femoral artery aneurysm, Iliac vein stenosis, share iliac vein stenosis, IVC thrombosis, varicose veins
Oncology	Hepatic carcinoma, colorectal cancer
Section urinary tract	High ligation of spermatic vein, specific renal cyst decompression, ureterolithotomy, nephrectomy, adrenalectomy, removal of half urinary tract, radical prostatectomy, total cystectomy
Pediatric abdominal	Appendectomy, cholecystectomy, splenectomy, pancreatic resection, nephrectomy, tumor, fundoplication, diaphragmatic hernia repair, megacolon radical operation, stripping tumor surgery ovarian cyst, high anorectal surgery, inguinal hernia repair, abdominal cryptorchidism decreased the fixed-type
Obstetrics and Gynecology	Ectopic pregnancy, ovarian cyst, uterine fibroids, cervical cancer, endometrial cancer, Infertility, endometriosis, pelvic cyst
Otorhinolaryngology	Nose and paranasal papilloma excision, resection of nasopharyngeal angiofibroma, transssphenoidalremovalofpituitarytumor, sieve butterfly route soft neural tube decompression, dacryocystorhinostomy
Orthopedics	Spinal cord injury

1.2 介入医学工程带动的相关领域

介入医学工程学科具有多学科前沿交叉的性质,介入医疗器械及其开发研制、生产和应用涉及高科技新型材料(管材、导丝、膜等)、精密电子与机械、器械与医药/基因结合以及临床研究等多个学科。具体分析如下。

高科技生物材料 介入医疗器械所需主要原材料包括支架管材、导管、丝材、膜材、显影材料等,均为高附加值生物材料,其中支架管材包括镍钛记忆合金、316L 不锈钢、钴基合金等等,其中部分材料单位价格超过黄金,材料要求具有良好的韧度、强度、耐腐蚀性能和生物相容性能,目前国内尚无合格产品供应。

精密机械、电子行业 介入医疗器械的制造过程对相应的精密机械、金属加工、模具制造等设备有一定的要求,尤其是生产设备均为高精度全自动、计算机辅助设计的激光加工和电子加工设备。

器械与医药/基因结合 介入医学工程器械的部分产品采用在支架上涂覆药物或基因,达到单纯器械与药物或基因都不能起的疗效,同时器械与医药/基因结合

也是未来的发展趋势。药物涂层支架是这一产业的典型产品,是国际冠心病介入治疗方法的主要发展方向,该技术必需选择合适的、药效良好、安全、副作用低的药品,将会对缓释药物的研制开发,药物的新型利用方式提供良好的发展动力。

临床研究 介入医疗器械绝大部分是控制最严格的第 3 类医疗器械,大部分产品在国内进入临床的时间与国外同步,要求规范及具有统计学意义的临床试验可与国外对照,这样,不仅提高了国内临床研究水平并与国际接轨,同时其影响还能延伸到其它科研和医疗领域,使我国在介入治疗领域进一步拓展,提高科研医疗水平。

1.3 介入医学工程的产业化

2005 年全世界介入医学工程器械与材料的市场规模约为 180 亿美元,其增长速度保持在 8% ~ 10%。过去几年介入心脑血管器械市场一直是最大的、变化最快和获利最高的医疗器械市场。冠状支架、PTCA 球囊导管、外周血管支架、颈动脉支架和远端保护器械这 5 种介入医学工程治疗产品的全球市场规模在 2005 年达到

96 亿美元，并将继续保持增长趋势，至 2008 年增加至 110 亿美元，如表 2 所示。

表 2 部分介入心脑血管器械 2003 ~ 2008 年全球市场估算（百万美元）
Table 2 Some interventional cardiovascular apparatus 2003 ~ 2008 global market estimation (USD million)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2004 ~ 2008 Average growth rate
Global market sales	6 663	8 750	9 585	10 140	10 673	11 051	3%
Coronary artery (drug) stent	3 370	5 150	5 628	5 732	5 847	5 817	3%
PTA balloon catheter	1 896	2 022	2 124	2 177	2 194	2 211	2%
Peripheral vascular stent	516	593	678	760	848	932	12%
Carotid stenting	23	61	154	303	455	588	76%
Distal protection devices	80	97	106	152	215	280	30%

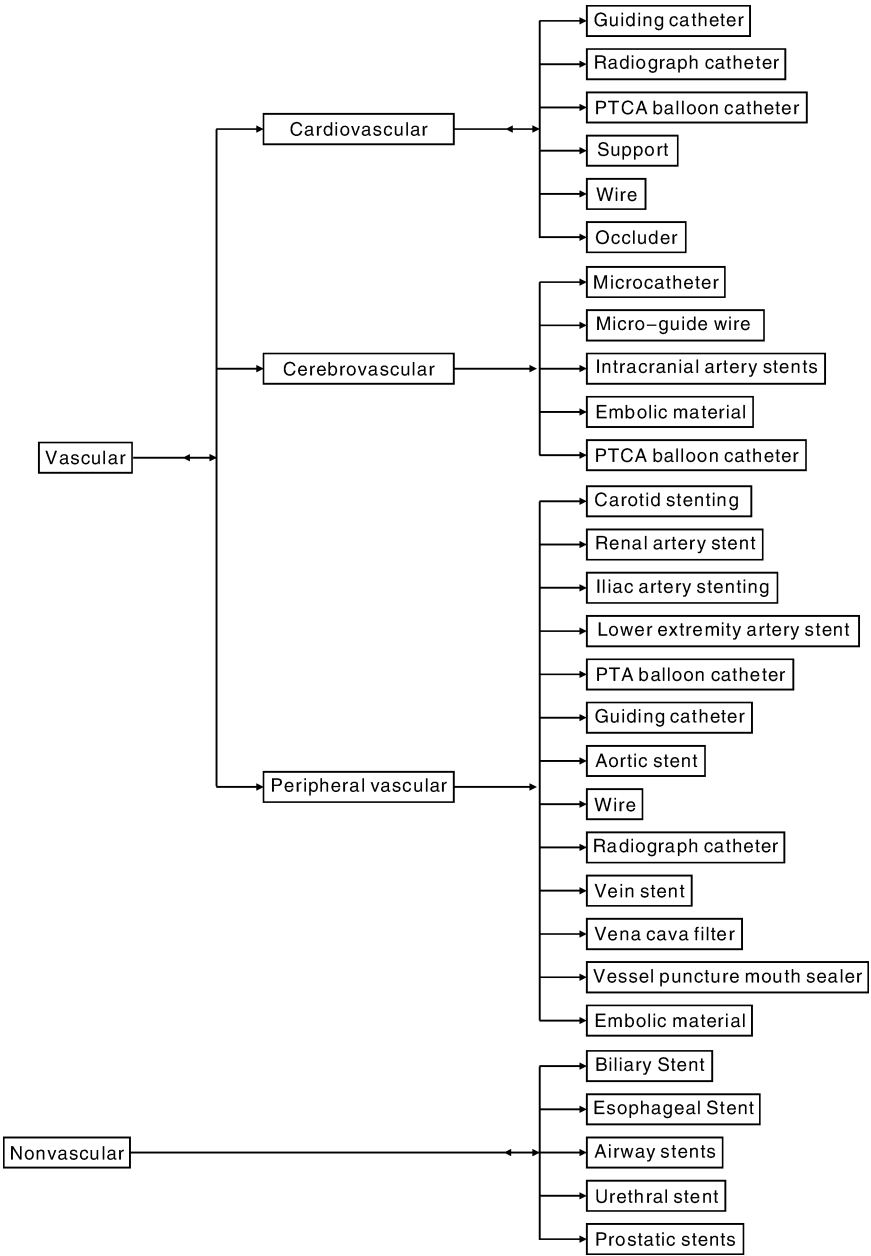


图 1 介入医学工程器械与材料种类

Fig. 1 Interventional medical engineering equipments and material types

在我国心脑血管介入器械中，心脏冠脉介入产品占 80% 以上，下面以心脏冠脉介入产品为例进行分析。尽

管我国开展微创介入治疗较早,且冠心病患者较多,但由于手术费用高且不能完全报销,对做手术的医生要求较高等因素的限制,导致了手术的普及程度远没有达到西方国家的水平。目前主要市场集中在北京、上海、广州 3 市和部分省会大城市,发达地区的中小城市也逐步兴起。冠脉介入手术已从 1998 年的 5 000 余例上升到 2008 年的 18 万例,市场规模约为 60 亿元,而且近年来在以大于 50% 的比例增长。图 2 所示为国内心脏冠脉介入例数随时间快速增加情况。

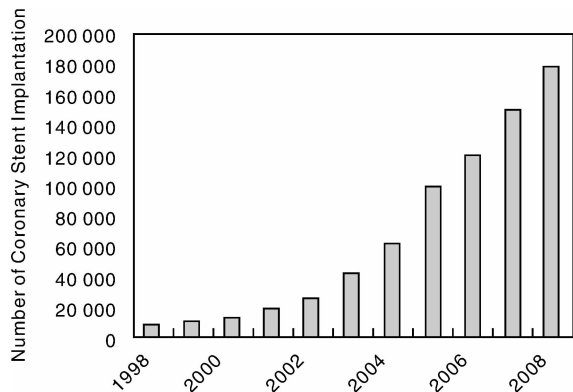


图 2 中国心脏冠脉介入手术例数随时间增加情况

Fig. 2 Increase of chinese heart coronary intervention operation case numbers with time

目前世界上生产心脑血管介入医学工程器械产品的国外公司有 50 余家,主要公司为:美国强生公司 JOHNSON & JOHNSON (CORDIS 和 GUIDANT)、美国美敦力公司 (MEDTRONIC (AVE))、美国雅培公司、美国波士顿科技公司 (BOSTON SCIENTIFIC)、美国 COOK 公司、美国 EV3 公司、美国 BARD 公司、日本 TEROMO、欧洲 SORIN 等国外公司,其中尤以美国强生公司、美国美敦力公司、美国雅培公司、美国波士顿科技公司规模最大。

国内约有 20 余家企业生产心脑血管介入器械,主要包括上海微创公司、北京乐普公司、北京易生公司、山东吉威公司、北京有研亿金公司、深圳先健公司、苏州唯科公司、南京微创公司、大连垠艺公司、北京安泰公司、深圳业聚公司等。

2 介入医学工程现状

2.1 介入医学工程材料研究现状

介入医学工程器械产业的发展与技术进步离不开与其相关的材料,介入医学工程材料是整个产业链上重要的一环。用于制造微创介入医学工程器械的生物材料主要包括高分子材料和金属材料。

2.1.1 介入医学工程用高分子材料

2.1.1.1 输送器用高分子材料

介入医疗器械通常由治疗器械,如支架、覆膜支架、封堵器、弹簧圈、栓塞材料等,和将治疗器械送入体内指定部位的输送器 2 部分构成。输送器在将治疗器械送到指定病变部位并完成放置过程后即撤出体外废弃。尽管输送器在微创介入治疗器械中只是短期 1 次使用,但其使用性能的好坏直接关系到手术过程的顺利与否,甚至会影响到治疗器械能否安全准确放置到病变部位等。微创介入治疗通常选择容易穿刺的浅表动脉或静脉入路,这样输送器的使用长度通常有 80 ~ 150 cm。输送器通常要经过迂曲的血管将治疗器械送达病变处,这就要求输送器具有良好的柔顺性,跟踪性和扭控性等特性。品种繁多、性能各异的高分子材料则提供了最好的选择。

氟类高分子材料 氟类高分子材料的摩擦系数最低,并且具有良好的生物相容性。其中 PTFE (聚四氟乙烯) 的摩擦系数最低,可以直接用作导管材料,是在微创介入治疗器械中用处最广的一种。但由于 PTFE 是非极性高分子,不能直接进行胶粘或热焊接加工,只能采用机械方法进行连接。另外,PTFE 的模量比较低,在受到拉伸或摩擦阻力时容易伸长变形,一定程度上限制了单纯 PTFE 材料直接作为各种鞘管的应用,特别是作为管壁比较薄的导管材料的应用。通常需要将 PTFE 与其他材料一起制成复合材料。PVDF 和 FEP 的熔点最低,是氟类高分子材料中最容易进行胶粘接或热焊接加工的一种,在对摩擦系数和易加工方面同时有较高要求时,可以选用。PEEK 是高分子材料中硬度最大,强度和模量最高的一种,受热只能软化不能熔融,因此不能进行热焊接加工。可以用作要求有一定硬度的薄壁导管材料。

氟类高分子材料用作微创介入治疗器械的导管或输送器时,不仅减小输送器或导管在插入人体过程中相对移动的阻力,而且还可以减小治疗器械的释放阻力,提高治疗器械释放时的定位准确性和可控性。氟类高分子材料除了用作塑料鞘管外,也可用作金属材料表面涂层材料,以减小金属材料在进入人体时的阻力,如微创介入治疗器械中的各种导丝等均采用了 PTFE 涂层。

Pebax 材料 Pebax 是 ATOFINA 公司为聚醚酰胺嵌段共聚物产品系列所注册的商品名。根据线性聚酰胺链段和软聚醚链段的种类和比例不同,可以得到包含系列硬度的 Pebax 产品——从弹性橡胶体到硬质塑胶体。Pebax 以其硬度范围跨度广,物理机械性能优异,良好的生物相容性 (已经通过了 USP Class IV 认证) 和易加工性

等在微创介入治疗器械中得到广泛应用。由于不同硬度牌号的 Pebax 间具有良好的相容性和热焊接强度，所以用作微创介入治疗器械的导管时，可以根据需要选择不同的 Pebax 做导管的不同部分，以得到硬度渐变的导管。这在微创介入治疗器械中非常重要。

尼龙材料 尼龙具有强度高，摩擦系数适中，易加工等特点，可以用作微创介入治疗用导管材料。特别是 Nylon(尼龙)及其共聚物材料具有强度高、耐磨损、模量高等特点，因此它是球囊材料的首选，通过特定的球囊成型工艺可以制得具有良好相依性、耐压性、耐疲劳性、记忆性的球囊。

聚酰亚胺 聚酰亚胺是综合性能最佳的有机高分子材料之一，耐高温达 400℃ 以上，长期使用温度范围 -200 ~ 300℃，并且无明显熔点，具有耐腐蚀，耐火焰，不吸水，高机械强度。其管材模量 2.9×10^8 kPa，强度 6.9×10^6 kPa。聚酰亚胺由于具有较高的强度和低延伸性，所以可以制成薄壁管材，其厚度通常只有 0.03 ~ 0.05 mm。通常被用作微创介入治疗器械的输送器鞘管材料。可以最大限度的减小输送器的截面积，减少手术创伤。

复合高分子材料 单一的高分子材料通常会具有这样或那样的缺点，如具有宽广硬度范围并且焊接性能良好的 Pebax 不仅摩擦系数较大，而且模量和断裂强度较低，用作输送器时，造成进入人体或治疗器械释放的阻力很大，并引起鞘管的拉长变形等，可能导致手术不能顺利完成。为此，需要用 2 种或 2 种以上的高分子金属材料加工成复合材料。如内层采用聚酰亚胺，外层采用 Pebax 的复合管就可以充分保证管材的强度和尺寸稳定性，同时外层的 Pebax 使管材具有良好的热焊接加工性能。

2.1.1.2 植入人体用高分子材料

覆膜支架材料 治疗动脉瘤、长段闭塞性病变以及外伤型血管病变通常需要覆膜支架，即在金属支架上覆一层高分子膜。①ePTFE 是目前较为理想的生物组织代用品，具有良好的生物相容性及特有的微孔结构，无毒、无致癌、无致敏等作用。人体组织细胞及血管组织可长在其微孔中，形成组织连接，如同自体组织一样，而且不形成纤维囊肿。ePTFE 材料质地柔软，其弹性和硬度与软组织相似，有较好的抗张强度。从理化角度讲，经过近 30 年的临床观察，ePTFE 没有发生免疫变态反应，无致癌副作用，且很少发生排异反应。ePTFE 的这些特点使其很快成为首选的支架覆膜材料。②聚氨酯覆膜除具有强度高、耐腐蚀性、不易老化等特点外，还具有展开充分，展开不回缩，支撑力强，稳定性好等

特点。聚氨酯覆膜工艺简便，采用溶剂将聚氨酯树脂溶解成溶液后，在支架上镀膜后烘干即可。

栓塞剂 经皮穿刺、导管血管栓塞术是介入治疗中常用技术，它是将栓塞剂(Embollic Materials)有目的地注入病变器官的供应血管内或病变血管内，使之闭塞，阻断血供的方法。主要用于控制出血、治疗肿瘤和血管性病变以及消除器官功能。常用的栓塞剂主要有：③永久性固体栓塞材料，临床上常用聚乙烯醇(PVA)颗粒，其缺点是易造成“粘管”，并且栓塞术后造成疼痛等并发症。④可吸收性固体栓塞材料，临床上常用的明胶海绵，其特点是易得和廉价，其缺点为非永久性闭塞，约在几周或 1 月后易形成通道，且不能达到末梢栓塞效果。

目前正在开发不用有机溶剂的非黏附性液体栓塞材料(例如 PVAC 乳液、热敏聚合物等)，具有弹性的可降解固体栓塞材料(例如中国的海藻酸钠微球、美国的聚丙稀酰胺微球)以及具有双重治疗作用的载药的栓塞材料(例如载药海藻酸钠微球栓塞剂等)。

可降解高分子支架 血管再狭窄主要发生在介入性治疗术后 3 ~ 6 个月，一般 3 个月时达峰值，而后缓慢进展，6 个月时多停止，1 年后罕有再狭窄的发生。生物可降解材料作为支架材料在生物医学领域越来越受到重视。PLLA(聚乳酸)即是研究较多的一种。PLLA 具有高张力强度、低伸张度，因而具有较高的模量和良好的物理机械性能。在自然条件下，PLLA 的完全降解时间超过 2 年。当然目前需要解决的问题还很多，如研制无毒、高活性、反映条件温和以及聚合物分子量及分布可控的催化剂；怎样在保证良好的生物相容性和血液相容性的同时有足够的 X 射线可视性和机械支撑强度；降解碎片是否会引起结石等问题。

药物等控制释放体系的载体材料 在支架上进行药物、生物活性物质或激素等修饰时，可以采用可降解的高聚物作为控释平台，在体内随着高聚物的降解，携带的功能性药物激素被缓慢的释放出来。可以通过控制载体材料的降解速度来控制药物技术的释放速度，可以减少初期药物大量释放产生的副作用，延长药物的作用时间。常用的载体材料有聚乳酸、聚羟基乙酸、聚乙酸丙酯等。

2.1.2 金属材料

目前已经有很多金属、合金材料应用于各类血管支架、导丝、导管及显影材料，它们都是符合植入人体要求的生物医用材料。作为微创医疗材料，除了具备良好的生物相容性外，还根据其做成的器械不同有更多特殊要求。较为常用的材料简述如下。

316L 不锈钢 316L 不锈钢于 1960 年被美国 ASTM-F4 委员会确认为外科植入标准化材料。它多应用于球囊扩张血管支架(Balloon-expanding stent), 支架单元节一般采用正弦波设计, 节与节之间有多个连接杆连接而成, 单元节与连接杆可以根据使用要求设计成各种形状。现已有国际标准和国内标准。不锈钢支架每年使用的例数超过 100 万, 是全球使用最多的一类支架。

超弹性镍钛(Nitinol)合金 镍钛合金也被称为镍钛形状记忆合金, 它是近等原子比 50% 的镍原子与 50% 的钛原子形成的金属间化合物。晶体结构存在 2 相: 马氏体(Martensite)和奥氏体(Austenitic), 并且在一定的条件下可以相互转换, 同时也表现出形状记忆效应(Shape Memory Effect)和超弹性(Superelasticity)。镍钛合金多应用于自扩张血管支架(Self-expanding stent), 作为一种优良的生物材料, 将会在血管介入器械中得到越来越广泛的应用。

钴基合金(Co-Cr-Ni-Mo-Mn) 钴基合金从 1937 年开始作为植入性材料应用于临床, 现作为血管支架材料广泛应用于治疗外周血管狭窄的新型 Wallstent 自扩张支架和治疗动脉血管瘤的覆膜自扩张支架。目前应用的钴基合金主要有 Elgiloy, MP305, L605 等。现已有国际标准和国内标准。由于钴基合金材料在关键性能上要优于传统的 316L 不锈钢, 所以它被认为是作为药物支架的更好的平台。

钽(Ta)金属 钽金属根据硬度的不同分为软态(M)、半软态(Y2)和硬态(Y)。钽金属作为血管支架材料有以下优点: ①表面有带负电荷的金属氧化层, 血液同样也带负电荷, 可以减少血栓的形成, 加快血管内皮化的过程; ②密度很高, 在 X 光下显影效果很好, 有利于支架定位与释放; ③具有良好的核磁共振(MRI)兼容性, 钽金属是无磁性材料, 不影响 MRI 检查; ④具有极佳的生物相容性和抗腐蚀性。由钽丝编织而成的球囊扩张支架径向支撑强度较低, 目前在临床上没有得到大规模的使用。

镁(Mg)合金 镁合金, 作为血管支架材料有以下优点: ①它可以被血液腐蚀溶解。镁合金支架植入血管 4~6 周后一般可完全吸收, 这对于改善病变血管顺应性有积极意义。同时也意味着可以在同一血管病变进行多次支架介入, 而不会有支架重叠带来的问题。②由于镁合金的可吸收性, 所以支架植入术后随访可以采用无创检查, 而影像评价不会受到支架本身的影响。③它的强度与硬度与 316L 相当, 这样就能保证支架有一定的支撑强度。镁合金支架最初的动力来自于儿科, 置入该支架意味着先天性血管疾病的儿童持续生长不需要频繁

的再干预。2004 年, 镁合金的冠脉支架首次应用于人体临床实验, 并且取得了成功, 但支架的治疗效果以及对人体的副作用还需要更长时间的临床观察和更多临床数据的验证。

2.2 介入医学器械研究现状

2.2.1 心血管介入器械

目前在心血管领域获广泛应用的介入器械与材料包括: 药物涂层支架、PTCA 球囊扩张导管、导引导管、造影导管、扩张导管、引导鞘管、导丝、远端保护器械、血管闭合器械、ASD 和 PDA 堵闭器等。

2.2.1.1 冠脉药物洗脱支架

冠脉药物洗脱支架是介入治疗冠心病的主要器械, 冠脉药物洗脱支架的发明, 使术后血管再狭窄率由裸支架的 30% 左右降低到 5% 以内, 提高了治愈率。冠脉药物洗脱支架降低术后血管再狭窄率的机制是通过在支架上均匀涂覆 5~10 μm 的药物层, 支架植入人体后药物从涂层中缓慢释放, 抑制血管平滑肌细胞过度增生, 从而防止支架内再狭窄。药物洗脱支架有 3 个组成部分: 金属支架、PTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)球囊扩张导管、药物载体及药物。金属支架是一中空的金属网状圆柱形微小器械, 是携带、输送和靶向释放药物的平台。PTCA 球囊扩张导管是头端设计成可快速充盈成球囊和恢复扁平形状结构的导管输送装置, 它的作用是将支架安全、准确地送到病变部位, 然后扩张撑开支架。根据支架系统所要走过的路径及冠脉血管的特点, PTCA 球囊扩张导管必须满足以下性能要求: ①球囊材料壁厚度约 20 μm , 才能使其折叠至小的穿越截面; 同时为了把支架撑开, 球囊需要在极短时间内快速升高到 30 个大气压而不破裂, 并且具有良好耐疲劳(16 大气压下反复充盈膨胀及回抽缩小 30 次)性能。②导管经过的血管细长而且迂曲, 在行进过程中不能出现扭曲、打折和断裂的现象, 必须具备优越的推送性、跟踪性和穿越性。药物载体是完整包被于支架表面的具有弹性生物稳定性的多聚合物涂层薄层(小于 10 μm)。

理想的药物载体特性包括: ①优异的生物相容性, 无炎症反应; ②优异的机械性能, 保证支架在输送和扩张过程中的完整性; ③良好的控制释放能力保证药物释放的稳定性; ④良好的表面性能, 保证内皮的吸附和生长于金属表面无差异; ⑤药物能均匀分布在涂层中, 精确控制释放, 活性不发生改变, 最初数天抗炎药物早期集中释放, 抗增生药物和影响细胞外基质形成的药物应该在更长的时间范围内(数周到数月)释放(不改变药物活性), 在厚度 100 μm 的支架表面上覆盖 10 μm 的涂

层,不改变支架结构和操作特性;⑥涂层材料化学性质稳定,可以经受严格的消毒,并长期保存。

药物洗脱支架是 20 世纪 90 年代末以来,全球各大医疗器械制造商竞相开发的冠状动脉支架产品。目前的冠脉药物洗脱支架在防止冠脉再狭窄方面取得了成功,但是又出现内膜愈合延迟和晚期血栓问题。当前各研究单位和企业正在全力开展研究解决此问题,例如采用可降解涂层、无涂层药物洗脱支架、带 CD34 的药物洗脱支架、全降解药物洗脱支架等。

2.2.1.2 介入心脏瓣膜

由猪主动脉瓣膜和可膨胀支架组成的介入心脏瓣膜在欧盟已进入临床试验。其中,经导管置换的肺动脉和主动脉瓣膜取得了良好的临床效果。

2.2.1.3 导引导管

导引导管是介入治疗的传送通道,是手术成功与否的关键,需要完成传送后续器械,对后续器械使用的支持、监测血流动力学及注射造影剂等 4 方面的作用。能否顺利完成手术,术者对各种导引导管结构、性能、和血管病变特点的了解是非常重要的。大多数的导引导管分为 4 段、3 层。4 段包括:超软的 X 光可视头端、柔软的同轴段、中等硬度的抗折段。3 层:最外层是特殊的聚乙烯塑料,它决定导引导管的形状、硬度和与血管内壁的摩擦力;中层是由 12~16 根钢丝编制的结构,使导管腔不会塌陷并抗折断;最内层为尼龙 PTFE 涂层,以减少导丝、球囊、支架与导引导管内腔的摩擦阻力,并预防血栓形成。上述各部分的材质及钢丝编织方式的不同,可提供不同的性能,诸如导引导管的支撑力、顺应性、内径大小、扭控性及抗折性等。

2.2.1.4 导引导丝

导引导丝是引导导管及支架等器械进入体内的器械,是用量很大的器械。导引导丝结构大致分为 3 个部分:柔软尖端、连接尖端与轴心杆中间段及近端推送杆段。中心钢丝贯穿整个导丝全长,在远段呈阶梯式或锥形变细,中心钢丝的粗细和变细阶段的长短、方式决定了导丝的支持力、推送力和柔软度。中心钢丝越粗,末段锥形变细越短,导丝支持力、推送性越好,但柔软性差;中心钢丝越细,末段锥形变细越长,导丝支持力、推送力差,但越柔软。

2.2.2 脑血管介入器械

在全球范围内,脑卒中紧随缺血性心脏病之后,是人类死亡的第 2 大原因,并且是人类致残的最重要因素。其中,80% 以上的卒中是缺血性卒中,20% 左右是出血性卒中。缺血性卒中主要是由于颈动脉狭窄和颅内血管狭窄引起脑供血不足或脑栓塞引起,而出血性卒中

主要由脑动脉瘤破裂引起蛛网膜下腔出血引起。近年来针对缺血性卒中发展了颈动脉支架,远端保护器械和颅内血管支架等介入器械。针对脑动脉瘤介入治疗发展了弹簧圈和相关支架技术,治疗的安全性和有效性都令人鼓舞。脑血管介入器械主要包括颈动脉支架、椎动脉支架、颅内血管支架、覆膜支架、球囊扩张导管、微导管、微导丝、远端保护器械、弹簧圈、液态栓塞材料等。

2.2.2.1 颈动脉支架

颈动脉支架多为自膨胀式镍钛超弹合金支架,支架被预先压握进入输送器的外管鞘内,当进入病变区域,通过回撤输送器的外管鞘,支架靠自扩张方式撑开狭窄的血管。自膨胀颈动脉支架有如下特点:①理想的径向力;②柔软、弹性好、易于内皮化;③外覆有输送器,降低了与斑块的摩擦;④具有持续扩张力;⑤对颈动脉窦刺激最小。

2.2.2.2 远端保护器

远端保护器主要用于治疗颈动脉狭窄支架成型术中,它是一个固定在导丝上的过滤网,在介入治疗前先将其释放在狭窄部位远端,脱落的斑块便会被保护器滤住,使脑栓塞不会发生,这样能有效地杜绝因斑块脱落造成的脑中风、瘫痪等威胁生命的风险。远端保护器除有效地应用于颈动脉外,还可适用于肾动脉和其他外周血管,在冠脉介入手术中,包括球囊、支架、介入术及溶栓介入术,也可有效地发挥其作用。

2.2.2.3 颅内支架系统

颅内动脉支架系统是针对颅内动脉狭窄、阻塞所引起的病症,用于改善脑组织血供状况的介入医疗器械。颅内动脉支架系统由颅内动脉支架和输送器组成。整个系统采用特殊的支架压握技术,突出输送过程的安全性,并使系统保持较小的截面积,完成高难度手术操作。

2.2.2.4 颅内动脉瘤血管内治疗器械

颅内动脉瘤的经血管内治疗方法主要有载瘤动脉闭塞、动脉瘤腔内的球囊栓塞、弹簧圈栓塞、液体栓塞以及血管组织工程技术。目前应用最多的是电解脱弹簧圈(GDC)栓塞技术,通过动脉瘤腔内填塞弹簧圈,或者在球囊/支架的帮助下填塞动脉瘤腔,使瘤腔内血栓形成,最终与正常血液隔离。液体栓塞剂在颅内动脉瘤的经血管内治疗中也得到了越来越多的应用。这些栓塞剂大多为以二甲基亚砜(DMSO)为有机溶剂,以乙酸纤维聚合物(CAP)和乙烯-乙醇聚合物(EVOH)为主要成分的 Onyx 为代表。液体栓塞剂治疗外科切除困难的脑动脉瘤要比常规使用球囊或微弹簧圈更安全、更有效。非黏附性液体栓塞剂的操作具有可控性,能凝固成不规则

的、与病灶一致的形状, 填塞的体积大, 对瘤壁损失小, 栓塞后的病灶容易切除。它还具有较强的血栓形成特性, 能在动脉瘤口处产生重新内皮化, 可以有效地防止血管再通的发生。

2.2.3 外周血管介入器械

外周血管介入器械包括肾动脉支架、髂动脉支架、股动脉支架、腘股动脉支架、锁骨下动脉支架、主动脉瘤覆膜支架、髂动脉瘤覆膜支架、股动脉瘤覆膜支架、髂静脉支架、股静脉支架、静脉曲张激光治疗设备。

2.2.3.1 大动脉覆膜支架系统

大动脉覆膜支架及输送系统主要用于治疗大动脉(弓降以下, 髂动脉以上部位)的动脉瘤和动脉夹层, 由覆膜支架及相应的输送器组成。为治疗不同位置及不同情形的动脉瘤, 大动脉覆膜支架共分为 3 种结构, 即直管型覆膜支架、分叉型覆膜支架和单分支型覆膜支架。直管型覆膜支架主要用于从升主动脉、弓动脉及胸主动脉瘤的治疗, 分叉型和单分支型覆膜支架均用于腹主动脉瘤的治疗。当腹主动脉瘤合并一侧髂动脉有其它严重病变, 不适于在该侧髂动脉内置放支架时, 应使用单分支型覆膜支架、一般还应行搭桥手术, 重建该侧髂动脉的血运。为方便、有效地将覆膜支架送入人体血管病变区, 并准确定位和顺利释放, 覆膜支架的输送系统相应地分为直管型系统、分叉型系统、单分支型系统等多种类。

2.2.3.2 外周血管支架

外周血管支架主要用于治疗外周血管狭窄。产品采用激光切割镍钛管材制成, 属于自扩张支架(Self-expanding Stent)。产品的输送装置和手术过程与非血管支架类似。与编织支架相比具有以下优点: 支架的短缩率小, 释放精确性高; 支架具有良好的支撑强度; 支架贴壁性好, 能与血管自然解剖形态一致, 同时减少了血栓形成的风险。

2.2.4 其他介入器械

2.2.4.1 非血管支架

非血管支架主要治疗各种腔道(食道、气道、胆道、尿道等)内狭窄等病变。产品采用镍钛丝材编织而成, 分裸支架与覆膜支架 2 种。支架事先处理到需要的尺寸, 然后压握到输送鞘管内, 由于材料具有优异的超弹性, 支架在很小的鞘管内不会发生塑性变形。输送鞘管到达患者狭窄病变区后, 后撤鞘管释放支架, 支架自行恢复其形状, 同时把狭窄的部位撑开。

2.2.4.2 镍钛合金封堵器

镍钛合金封堵器主要治疗先天性心脏病(动脉先天未闭、心房间缺损、心室间缺损等)及动静脉瘘。产品

采用镍钛丝材编织成, 定型成所设计的不同盘状, 中间缝制聚酯织物, 一端焊有带内螺纹的套管。手术前产品装入装载鞘内, 沿着股静脉通过输送鞘管到达病变位置, 推出封堵器, 封堵器恢复定型的形状并把缺损部位堵住后, 然后旋转控制钢丝与螺纹套圈分开, 撤出输送鞘管。产品具有以下特点: 操作比较简单、安全, 如果放置不合适, 可以取出重新放置, 封堵效果比较理想, 并且可以根据病变的特点定制不同形状的封堵器。目前国内采用纳米涂层, 以便提高镍钛合金封堵器的细胞附着力和减少镍离子渗出。

2.2.4.3 镍钛合金静脉滤器

镍钛合金静脉滤器主要用于防止体内形成的血栓通过静脉系统流动驻留到肺动脉或脑动脉形成栓塞。产品采用镍钛丝材编织或者激光切割镍钛管材制成, 处理成一定的形状, 分可回收与不可回收 2 种。产品预装于输送鞘管内, 通过穿刺腹股沟或颈部的静脉, 到达静脉指定位置后, 推出滤器, 滤器自动恢复到定型形状, 在静脉中固定位置后可以收集静脉中形成的血栓。

3 介入医学工程遇到的突出问题

介入医学工程学科发展涉及到生物材料、产品设计与制造、品质检验与标准制定、临床应用、医保政策等各环节, 只有上述诸环节都能相互协调, 这个产业才能快速健康发展。目前我国介入医学工程学科发展存在的突出问题简述如下。

3.1 产品注册周期漫长, 严重影响新产品上市速度

介入医疗器械产品具有研发周期短、市场更新换代快、海内外产品上市基本同步等特点, 同时, 人民群众迫切需要高科技产品治病救人, 企业需要快速回笼资金从事开发新一代医疗器械产品。所以医疗企业产品注册的延迟与滞后, 影响到广大人民群众享受新型医疗器械产品的机会, 遏制了众多高新技术企业产品创新的原动力, 从而影响构建和谐社会的发展, 不利于国民经济的快速发展。

3.2 关键生物材料及制造设备完全依赖进口

制造支架的生物材料包括 316L 不锈钢管、钴基合金管、镍钛记忆合金管、316L 不锈钢导丝、镍钛记忆合金导丝、各类医用高分子管材、血管栓塞材料药物载体高分子、可植入人体的高分子膜、精密激光加工设备、球囊成型和变形设备、导管连接设备、支架检验与导管测试设备等全部需从国外进口, 这一产业链环节缺失直接影响到国内企业产品研发速度, 增加产品制造成本, 一些高性能生物材料和先进设备常受到进口限制, 从长期看不利于民族产业发展。

3.3 缺乏高水平技术研发人员和行业技术平台

介入医疗器械与材料如同医药行业一样是强烈依赖研发创新的领域，国际上大的公司如美国强生、波士顿科学公司每 12 个月产品就升级换代一次，这种速度要求企业有高水平技术研发人员和强大的研发力量，才能处于富有竞争力的位置。在这个行业，一个高水平技术研发人员通常要有 5~8 年的技术研发经验，而我国成立最早的上海微创公司也就仅 10 年的历史，大学及研究所开展这方面的工作也就是最近几年的事。据不完全统计，在美国及欧洲，介入医疗器械与材料相关技术研发人员超过万人，而中国不超过 1 000 人，面对有可能发展成为数百亿产值的高科技产业，中国严重缺乏这个领域的技术研发人员，特别是具有国际性行业经验的高水平技术研发人员和管理人才。

介入医疗器械与材料产业的特点是拥有共性的行业关键技术，如支架设计与激光精密加工技术、PTCA 球囊扩张导管设计及制造技术、药物洗脱支架技术、NITINOL 超弹合金器械设计技术、导引导管设计及制造技术、导引导丝设计及制造技术、表面超滑涂层技术等，这些共性技术涉及量大、面广的支架及导管产品。中国的介入医疗器械与材料企业都需要这些技术，但没一个企业有能力全面掌握这些技术，并保持与国际同步的升级和创新。我国需要建立一个国家级技术中心，搭建行业技术平台，为产业服务。

3.4 缺乏被国际认可的第 3 方检验机构和国家行业标准

介入医疗器械与材料属于第 3 类医疗器械，是控制及监管最严格的器械，如血管支架等要在人体永久性植入，对其生物性能、化学性能、物理性能、灭菌及包装性能的检验要求十分严格和规范，在国际上都是有独立的经专业性机构认可的第 3 方检验机构进行检验，其报告的格式都有明确要求。目前我国还没有被国际专业性机构认可的第 3 方检验机构，产品在国内机构检验结果不被国际认可，当产品进入国际市场，还需重新检验，在时间及费用方面都是巨大浪费。

国内介入医疗器械与材料产业发展还面临该领域国家标准制定滞后的局面，在美国及欧洲都有相关的行业标准，所有制造商开发的同一类产品都按统一标准检验及验证，而目前国内对最常用的血管支架和导管等介入医疗器械尚无行业标准，各企业制定自己的企业标准，使产品质量参差不齐，这对涉及到患者切身生命的器械产业的发展有巨大的隐患。

3.5 国内临床研究缺乏统计学意义，不被国际认可

医疗器械的临床应用研究是产品走向市场的必经阶

段，鉴于介入医疗器械大部分属于植入人体的第 3 类器械，在国外一般进行共 3 期临床阶段，全面考验其有效性和完全性。而在国内，由于受各方面条件限制，一般只进行 1 期临床，另外手术过程中风险性及病人对国内产品质量的顾虑使产品的临床研究很难达到国外的样本量，这使国内临床研究往往缺乏统计学意义，不被国际认可。

3.6 现有医保政策不利于介入医疗器械与材料产业发展

目前我国的医保政策是由各省市及地区独立制定，对介入器械产品的医保政策，各省市有不同的规定。但现有医保政策均不利于病人更多使用国产的微创医疗器械。

4 介入医学工程发展建议

4.1 设立国内高新技术企业产品注册绿色通道

在国家食品药品监督管理局和各级政府的有效监管下，对国内优秀的高新技术医疗器械企业设立专门的注册渠道；对国家 836 高科技计划、“十一五”科技攻关计划等重点扶持的相关产品给予注册的特别关注；对具有高科技自主核心知识产权的产品予以加快注册审批。加快这些企业的产品注册速度，调整这些产品的审核制度，从根本上激发高新技术企业自主创新动力，不断激励他们研发新产品投放市场。既保证医疗器械产品有效可靠，又助力具有技术实力、诚信守法的优秀企业。造福人民，服务企业。

4.2 加强新介入器械与材料研究并作为重点产业给予扶持

目前全面掌握介入医疗器械及关键生物材料产业化技术的是美国的几个大的医疗器械企业，但我国在该领域的追赶速度日益加快，经过近几年的发展，我国在某些领域，如冠脉药物支架、PTCA 球囊导管、主动脉瘤覆膜支架和颅内血管支架产业化技术方面已达到国际水平，目前国内有百余家单位在从事该领域研究及产业化。和美国等先进国家相比，我国的整体水平尚有很大差距，特别是在制造介入器械的关键生物材料方面，几乎全部依赖进口，这是制约我国介入医疗器械国产化的突出问题。

鉴于介入医疗器械与材料和人民的生命与健康直接相关，并且正迅速发展为尖端医疗器械的新的产业增长点，国家应该选择这一产业作为自主发展我国尖端医疗器械的突破点，以市场化需求为导向，把产业化关键技术作为攻关目标，支持自主创新型企业的研发项目，特别是在 863 计划及其他国家重点高技术项目上立项，向

该领域集中,加大支持力度,促进介入医疗器械的国产化,并力争打入国际市场。

4.3 政府支持下的产学研医紧密结合,建立国家介入器械与材料技术中心和被国际认可的检验机构

微创医疗器械产业具有高增长率特点,是聚集了多方面高新技术的朝阳产业。现在迫切需要把该领域的研发力量、临床资源及产业化技术整合集成,在政府的推动下,建立国家微创医疗器械技术中心和与国际接轨的检验机构,从形成一个完整产业链和推动整个产业的角度出发,围绕微创医疗器械领域中重大关键产业化技术进行研发,提供被国际认可的检验结果。国家微创医疗器械技术中心和检验机构应充分吸收海外具有丰富产业经验的资深技术人员,以面向市场的商业化运行机制和模式运转,与政府和企业、大学及研究院、医疗机构保持密切合作关系,同时又具有相对的独立性,使其成为代表中国最高水平的技术研发中心和检验中心,目标是为这一行业的中小型企业提供成熟的产业化共性技术,为产品的检验规范化和国际化服务。

4.4 制定有利于微创医疗器械产业全面发展的国家及省市级医保政策

当前医疗服务市场上出现的“看病贵”、“看病难”等现象是人们议论的焦点。这一现象在微创治疗领域表现得更突出。一个心脏介入手术少者5万元,多则几十万元,器械的价格占相当比重。某些介入医学工程产品超出普通患者承受能力的价格不断引起社会舆论的质疑。这方面的问题涉及多方面原因,流通渠道的特殊、运营模式不透明、国产器械产业不发达使国外进口产品造成价格垄断、患者对洋品牌的盲目崇拜、及国家的医保政策不完善是几个主要原因。

国家正在制定新的医改方案,达到“低水平,广覆盖”的医改目标和最终解决当前医疗服务市场上出现的“看病贵”、“看病难”等突出问题。降低使用量大、面广的器械价格有利于实现我国“低水平,广覆盖”的医保原则,有利于解决“看病贵”。在微创医疗领域,降低器械价格的根本出路是加快我国的微创医疗器械产业发展步伐,生产更多更好的产品,制定合理的医保政策,并使其发挥有效作用是关键因素。

在前面分析中,已看到我国现有医保政策不利于病人更多使用国产的微创医疗器械,中央及地方政府应改变对进口和国产/合资企业产品的医保比例,鼓励患者使用国产品牌,同时把更多微创医疗器械新产品列入医保范围。利用各种政策提高医保基金利用率,引导医院,病人自觉地控制医疗费用的上升,从而达到有效地控制药品(器械)费用的增长,为广覆盖创造有利的医保基金条件。

参考文献 References

- [1] Liu Daozhi(刘道志), Xi Tingfei(奚廷斐). 微创介入医疗器械与材料产业的现状和发展趋势[J]. *China Medical Instrumentation Information*(中国医疗器械信息), 2006, 12(12): 1-14.
- [2] Liu Daozhi(刘道志), Lou Qiyi(罗七一), Chang Zhaohua(常兆华). 介入医疗器械的发展现状与趋势[J]. *China Medical Instrumentation Information*(中国医疗器械信息), 2008, 14(3): 1-10.
- [3] Liu Daozhi(刘道志). 介入医疗器械与材料产业的现状和发展建议[J]. *Advanced Materials Industry*(新材料产业), 2007(11): 24-30.
- [4] Ye Hui(叶慧). 中国介入医疗器械产业迅猛发展——记中国生物医学工程学会介入医学器械发展规划研讨会[J]. *China Medical Instrumentation Information*(中国医疗器械信息), 2006(10): 27-28.
- [5] Yan Xiaolu(严晓璐). 第一届全国介入医学工程学术会议在威海召开[J]. *China Medical Instrumentation Information*(中国医疗器械信息), 2007(9): 63-64.
- [6] Zou Yinghua(邹英华). 浅谈介入医学技术与发展[J]. *Journal of Interventional Radiology*(中国介入放射学), 2007, 1(1): 15-16.
- [7] Zhang Nan(张楠), Huang Maohui(黄茂辉). 国内介入医学设备的现状与发展[J]. *Chinese Hospitals*(中国医院), 2004, 8(9): 10-12.
- [8] Zhang Jinshan(张金山), Li Jiakai(李家开). 我国介入医学发展的现状及应注意的若干问题[J]. *Chinese Journal of Hospital Administration*(中华医院管理杂志), 2003, 19(7): 428-429.
- [9] Chen Chunling(陈春林), Wang Jianxin(汪建新). 介入医学的现状和发展趋势[J]. *Modern Hospital*(现代医院), 2002, 2(1): 10-14.
- [10] Zhao Chengru(赵成如), Xia Yiran(夏毅然), Luo Xiyu(罗西友), et al. 介入医学栓塞材料[J]. *Shandong Journal of Biomedical Engineering*(山东生物医学工程), 2002(3): 54-57.
- [11] CMBE(编辑部). 介入医学成为与内科、外科并列的临床三大有效诊治手段[J]. *Journal of Modern Clinical Medical Bioengineering*(现代临床医学生物医学工程杂志), 1998, 4(2): 62-64.
- [12] Wang Yuhua(王玉华), Tian Xinyu(田新玉). 浅谈“介入医学”在分类法中的归类[J]. *Chinese Journal of Medical Library*(中华医学图书馆杂志), 2001, 10(1): 16-17.
- [13] Liu Yuqing(刘玉清). 中国介入医学现状及展望[J]. *Family Medicine*(家庭医学), 1997(5): 4-6.
- [14] Liu Yuqing(刘玉清). 介入放射学: 回顾·展望·对策[J]. *Chinese Journal of Radiology*(中华放射学杂志), 2002, 36(12): 1061-1062.
- [15] Wang Lei(王雷). 我国介入医学的发展[EB/OL]. <http://www.yxyxgl.com/Article/ShowInfo.asp?InfoID=869>.
- [16] You Lin(尤琳), Zheng Chuncai(郑春彩). 为介入医学设置独立类目的必要性[J]. *Chinese Journal of Medical Library and Information Science*(中华医学图书情报杂志), 2007, 16(2): 48-49.