

生物可降解血管支架研究进展

皇甫强¹, 袁思波¹, 韩建业¹, 于振涛², 余森²,
张亚峰², 麻西群², 刘春潮², 程军²

(1. 西安九洲生物材料有限公司, 陕西 西安 710018)

(2. 西北有色金属研究院, 陕西 西安 710016)



皇甫强

摘要: 尽管目前介入用血管支架各类药物涂层技术较从前已经获得长足的进步, 涂层支架的临床使用数量也远远超过了裸支架, 但远期疗效仍有待继续验证。无论何种药物涂层支架, 当其被植入生物体内一段时间后, 表面携带的功能药物涂层都会被生物体逐渐吸收而最终露出裸支架, 因此并不能彻底改善现有支架所存在的诸多问题。因此, 生物可降解支架应运而生, 由于其具有独特的可降解性, 随着植入时间的延长而逐渐在生物体内被完全降解, 最终代谢出体外, 同时, 血管自有的部分原始功能也得到一定恢复, 如同从未被植入过支架一般。重点论述了国内外镁合金、纯铁、聚乳酸、锌合金几种不同材质的生物可降解血管支架研究现状, 并分析了各材质可降解支架现存的主要问题, 希望对介入用生物可降解血管支架的发展和应用起到一定的积极作用。

关键词: 生物可降解; 镁合金; 纯铁; 聚乳酸; 锌合金; 支架

中图分类号: R318.0⁺8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2015)05-0396-05

Advance in Biodegradable Stent

HUANGFU Qiang¹, YUAN Sibo¹, HAN Jianye¹, YU Zhentao², YU Sen²,
ZHANG Yafeng², MA Xiqun², LIU Chunchao², CHENG Jun²

(1. Xi'an Continental Biomaterials Co., Ltd., Xi'an 710018, China)

(2. Northwest Institute for Nonferrous Metal Research, Xi'an 710016, China)

Abstract: Although various types of stent drug coating technologies have made great progress, and the quantity of drug coating stents utilization is also more than that of non-drug coating stents in clinical application, however the long-term efficacy remains being observed. Regardless of what drug coating stent, when it was implanted in the body for a long time, the drug coating will be gradually absorbed and the material of stent is exposed, so the problems of the non-drug coating stents can not be completely solved. Biodegradable stent is different from other stents, it can be degraded when implanted in the human body. After a period of time, it was degraded completely and is excreted, as if not being implanted in general. This paper not only described the different biodegradable materials stents, including magnesium alloy, pure iron, polylactide and zinc alloy stent, but also analyzed the problems of different biodegradable stents, wishing to play a positive role in the development and application of biodegradable stent.

Key words: biodegradable; magnesium alloy; pure iron; polylactide; zinc alloy; stent

1 前言

对于由动脉粥样硬化所导致的心脑血管顽疾(如冠

心病、心梗)和血管狭窄等疾病治疗,越来越多的患者选择了血管支架植入疗法(图1),或称血管搭桥。但对于人体这种比较复杂的生理环境而言,血管支架作为“异物”激发了人体内的自我排异反应,实验证明裸支架植入血管内后会诱导内皮细胞(Endothelial Cell EC)生长因子激活,进而使内皮细胞增殖或迁移,造成平滑肌细胞的增生,且支架本身并不能抑制其增生,最后引发血管壁再狭窄、支架内血栓形成,导致血管支架植入术失败,患者死亡率高达40%以上^[1-2]。

收稿日期: 2014-07-21

基金项目: 国家973计划项目(2012CB619102); 国家科技支撑计划项目(2012BAI18B02); 国家自然科学基金(31100693/C100302)

第一作者: 皇甫强,男,1980年生,硕士,副研究员, Email: qiangph@126.com

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2015.05.12

一般而言,在支架植入人体六个月左右的时间内,若再狭窄现象严重就会产生血管亚急性闭塞,此时只有将原支架取出并重新植入才能得以解决,为此,患者常常同时承受着身体病痛、精神压力、治疗时间延误、经济状况不济等多重折磨。生物可降解血管支架(Bioabsorbable Stent)的诞生彻底改变了上述诸多状况,开启了血管支架植入疗法的崭新篇章,具有里程碑式的意义。可降解支架植入生物体初期,支撑病变部位血管壁,避免血管急性回弹,随着病变部位血管功能的逐步重建与自我修复,支架在4~6个月内逐渐被降解吸收,毫无残留。可降解支架与非降解支架相比优势明显:首先,该支架可被生物体降解吸收,无晚期血栓困扰;其次,它不会作为异物长时间存在于生物体内,避免了炎症反应;再次,支架被完全降解后,病变部位血管的正常生理功能可以得到部分恢复与改善;最后,即使日后同一部位发生了血管壁二次狭窄,仍可进行支架的再次植入。因此,生物可降解支架的研制成功,被评价为介入治疗的第四次革命^[3-14]。



图1 血管支架植入照片

Fig. 1 Photo of vessel stent implantation

2 生物可降解血管支架

2.1 镁合金支架

镁合金是最早被用于研制可降解血管支架(图2)的金属材料^[4-12],其具有很低的标准电极电位,在含有氯离子的人体体液和血液中容易反应生成体内正常的,有抗栓塞、抗心律失常以及抗增生作用的镁离子和氢气,生成的镁离子容易被周围的组织吸收或通过尿液排出体外,因此镁合金可以被人体体液完全降解。2006年,美国ACC年会Summit论坛上,德国Erbel医生公布了镁合金冠状动脉可降解金属支架的人体研究结果:该中心63例患者达到预期治疗效果,手术成功率高,镁合金支架在冠脉重建中与核磁共振(MRT)和CT兼容,无支架内血栓形成,4个月后血管支架血管内超声(IVUS)检查证实了支架降解,靶血管重建率与不锈钢药物洗脱支架(DES)有可比性。随后世界各国对纯Mg

及AZ21、AZ31、AZ91、AE21、LAE442等多种镁合金开展了大量基础研究和应用开发工作。国内西北有色金属研究院于2007年已研发出AZ31血管支架。诸多研究工作进一步证实了Mg合金在骨外科和心内科等领域应用的可行性和美好前景。2007年瑞士Biotronik公司开发的降解Mg-4Y-3RE镁合金支架(Absorbable Magnesium Stent, AMS),经过在世界范围内8个国际临床试验基地的多位病人冠状动脉植入的临床实验,证明了可降解镁合金临床应用的可行性。有国外的研究学者表示:镁合金支架最有利的一面是其与血管壁具有良好的一致性,支架植入数月后,动脉能够恢复到原来的形状和生理特性。和聚合物支架相比,镁合金支架具有以下特点:①径向支撑力好,有实验表明:同样规格的可降解血管支架,镁合金支架的径向支撑力为聚合物支架的1.5~3倍;②血管壁覆盖面积小,更有利于血液的流动和血管自有功能的恢复;③支架与血管壁的契合度更高,不易产生类似聚合物支架的局部疲软和塌陷;④植入过程易于控制,镁合金支架与其它金属支架类似,其X射线显影性使得支架植入过程可视、准确。因此这些成为了镁合金支架优于大多数刚性聚合物支架的主要优势^[9-11]。

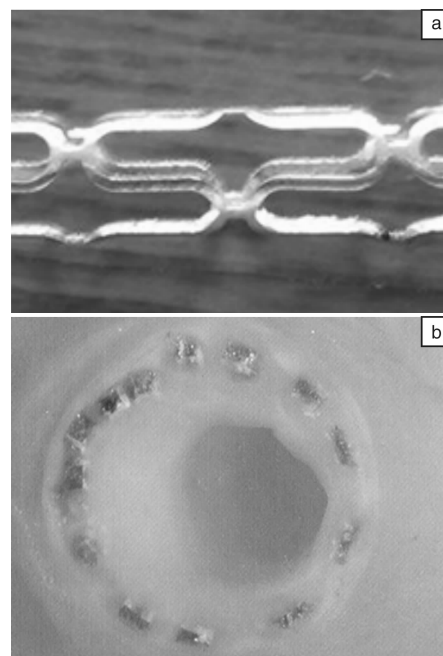


图2 镁合金支架照片:(a)体外,(b)体内

Fig. 2 Photos of magnesium alloy stent: (a) out vitro, (b) in vivo

2.2 纯铁支架

由于镁合金血管支架存在着在生物体内降解速率过快而不易维持有效支撑血管壁的作用,以及表层药物控制释时间的问题,纯铁支架才进入了医学科研工作者的视

线。纯铁血管支架的铁含量高于 99.5%，支架降解的主要产物为铁离子。铁是人体必需的微量元素，人体内铁的总量约 4~5 g，是血红蛋白的重要部分，血红蛋白的功能是向细胞输送氧气，并将二氧化碳带出细胞。血红蛋白中 4 个血红素和 4 个球蛋白链接的结构提供一种有效机制，即能与氧结合而不被氧化，在从肺输送氧到组织的过程中起着关键作用。同时，铁元素催化促进 β -胡萝卜素转化为维生素 A、嘌呤与胶原的合成、抗体的产生、脂类从血液中转运以及药物在肝脏的解毒等；铁与免疫系统的关系也比较密切，有研究称，铁可以提高机体的免疫力，增加中性白细胞和吞噬细胞的吞噬功能，使机体的抗感染能力增强。纯铁作为血管支架的制备材料可以极大地延长其在生物体内的降解时间，其生物体内有效作用时间较镁合金支架提高了数倍，并且纯铁支架的生物、力学相容性也更加优异，同时降解产物对人体安全。有实验者在可降解纯铁支架表面涂覆抗增生的紫杉醇涂层，该涂层可以有效抑制支架植入生物体后产生的组织增生^[5-7]，提高支架生物性能。目前，纯铁可降解支架的研究主要包括以下方向：①支架降解速率的控制。可降解支架在生物体内的服役时间在 6 个月左右较为合适，服役时间过短（或称降解快）不能达到应有的治疗效果，服役时间过长（或称降解慢）又阻碍了血管自有功能的恢复，同时提高了血管发生再狭窄的风险。②支架抗磁性研究。众所周知，纯铁极易受到磁场的影响，在外界磁场的作用下，纯铁支架可能产生血管内游动、移位，植入纯铁支架的患者不能进行核磁共振成像检查，否则可能产生较为严重的后果。③纯铁支架的力学性能改善。纯铁的塑性、韧性较好而强度、硬度不佳，科研工作者尝试从材料学角度出发，添加其他元素，或通过加工、热处理等手段使得晶粒细化从而提高支架的强度和硬度，使支架性能更满足应用要求。

2.3 高分子聚合物支架

从 19 世纪 60 年代开始，高分子聚合物（如聚乳酸）就被应用于医疗器械领域，聚乳酸在人体内通过一系列水解反应后，分子量降低，最终被降解成为二氧化碳和水，由生物体自行代谢排出，其安全性得到医学科研工作者的广泛认可。以高分子聚合物聚乳酸制备血管支架（图 3）具有以下优点：①支架零毒性。与目前临床大量使用的不锈钢支架相比，聚乳酸支架不含有对人体有害的化学元素，不会产生血液、细胞、遗传等多种毒性反应。②完全可降解，且降解产物不会对人体带有危害。聚乳酸支架植入人体一段时间后逐渐被降解成为 H_2O 和 CO_2 ，支架无残留，降解产物最终代谢出体外，对人体无副作用。③优良的生

物相容性。大量医学实验表明：生物细胞能在聚乳酸支架表面正常粘附、生长、增殖，同时具有良好的细胞附着形态和增殖率，并且在细胞的分化和增殖过程中能保持细胞的功能。④聚乳酸支架还具有适当的孔径、高的孔隙率及大的比表面积，可以给细胞外基质的产生提供足够空间，同时其具有相互连通的孔结构，能够保证细胞布满整个支架。现阶段，国内外专家学者对高分子聚合物的研究集中在通过增大分子量的方式来提高血管支架的力学性能、利用聚合物表面缓释涂层技术来避免血管急性回弹和抑制内膜增生、对产品设计和制备技术进行改进创新，保证支架的整体性和提高植入过程的可操作性等几个方面。我国自主研发的聚乳酸类高分子聚合物支架已经通过了伦理委员会的审批，并在上海复旦大学附属中山医院完成了首例人体植入手术^[12-16]。

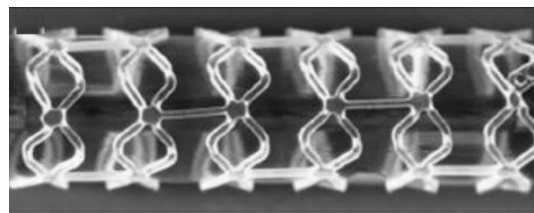


图 3 高分子聚合物支架照片

Fig. 3 Photo of polylactide stent

2.4 锌合金支架

微量元素锌是一种生命元素，科学家研究表明，锌参与了人体内 80 多种酶的代谢过程，尤其是 DNA 和 RNA 聚合酶，它直接参与核酸蛋白质的合成、细胞的分化和增殖以及许多代谢，人体内还有一些酶需要锌的激活而发挥其活性作用，因此，锌是人体生长发育、生殖遗传、免疫内分泌、神经、体液等重要生理过程中必不可少的元素。据最新报道，以德国为主的部分国外科研机构以锌含量大于 95% 的锌合金制成的可降解血管支架已进入动物实验评价阶段。国内部分高新技术企业，如西安九洲生物材料有限公司、爱德万思医疗科技有限公司等也投入了大量精力用于生物医用锌合金细径薄壁管材及可降解支架的研发，研发数据显示：锌合金裸支架的降解速率更能满足临床需要，支架的径向支撑力、血管顺应性、支架植入时的显影性等关键性能也有了进一步提高。有报道称，国外部分公司正着手于开发锌合金混合药物洗脱支架，其显著的特色就是以西罗莫司为活性成分，降低锌合金支架植入生物体后发生再狭窄的几率。同时，可降解锌合金支架的生物相容性也令人满意，在降解过程中产生的锌离子亦可作为人体锌元素流失的有效补充^[8,17,18]。

3 可降解支架现存问题

与现阶段临床用量最大的医用不锈钢支架、钛合金支架一样,生物可降解支架不可避免地存在诸多亟需解决的问题。

镁合金支架 镁合金虽然是最早被用于生物可降解支架研究的金属,其生物、力学相容性也优于不锈钢,但制作支架的高质量微细镁合金管材极难制备,密排六方的晶体结构使得镁合金的冷加工塑性很差,因此,国内外镁合金微细管加工企业少之又少,适合血管支架加工的外径2.0 mm以下的高质量镁合金管材售价高达2 000~6 000 dollar/m^[10-11]。更重要的是镁合金支架生物体内降解速率过快,裸支架植入动物体内1~2周就失去支撑效力,随之形变塌陷,与临床要求的支架服役周期相距甚远。对镁合金支架的研究主要围绕延长支架的降解时间和高性能镁合金微细管制备技术开展,如新型镁合金研发(添加稀土元素、含硅镁合金等),表面涂层技术研发(微弧氧化涂层)。

纯铁支架 与镁合金支架相比,纯铁支架在生物体内的降解速度得以极大改善,但同时却伴随着新问题的产生,即支架抗磁性能很差,很容易受外界磁场的干扰,或将成为临床应用的瓶颈。因此进行支架抗磁性研究或利用这一特点制备磁性支架成为纯铁支架的主要研究方向之一。

高分子聚合物支架 聚乳酸支架的生物相容性是毋庸置疑的,其降解产物为H₂O和CO₂,对人体非常安全,但仍面临一些严重问题需要改善。首先是支架的径向支撑力不足,因此在一些扭曲和钙化的血管病变上无法获得应用;其次是显影性能不佳,这为支架的准确植入和后期观测带来不便,靶血管部位的支架植入手段还需要极大地改善。

锌合金支架 锌合金支架作为可降解血管支架的新成员,被国内外多个研究机构看好,它既具有如镁合金优良的生物相容性,又具有合适的生物体内服役时间,同时也不易受外界磁场的干扰,但锌合金支架降解产物局部浓度过高、支架的力学性能和降解速率可控机制等还需要进一步分析验证(图4),因此,离临床应用还有很长的一段路要走。

4 结 语

生物可降解血管支架特有的可降解性可以避免在人体内植入永久性异物,随着时间的推移,支架被人体完全降解吸收,除了潜在的生理学益处之外,还能让血管逐

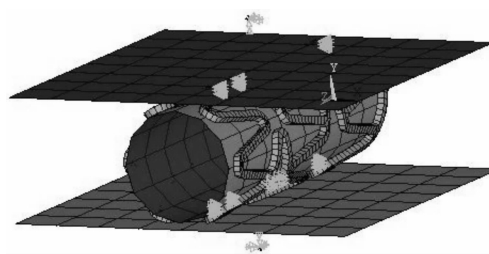


图4 支架有限元模型

Fig. 4 The stent model

渐恢复原状,就像从未植入过支架一般,这对年轻患者具有更大的益处。据不完全统计,2013年我国实施植入支架手术的患者超过40万例,支架的使用量在60万枚以上,而且这个数字还正以每年3%的幅度不断递增。粗略估算,冠心病患者中至少两成需要进行支架植入治疗,但我国实施经皮冠状动脉植入治疗的患者仅为欧美国家的5%,因此,我国需要进行支架植入手术的患者数量在未来具有相当大的增长空间,可降解血管支架的发展前景广阔。

可降解支架目前面临的最大难题是降解性能实现可控,广大科研和医疗工作者正联手通过各种方式解决这个问题:①新材料研发,可以通过控制可降解材料中部分元素的添加量来改变其在生物体内的降解速率,利用复合材料制成的支架亦可延长支架的降解时间;②支架表面改性,对可降解支架进行表面处理,制备出涂层支架(如单层、多层、梯度涂层等),利用表面涂层控释技术调节支架的降解速度;③新支架设计,不同的设计对支架植入后性能产生不同影响,在设计之初,可以通过增加支架筋宽和减少拐点来规避应力集中等现象,从而延长支架在生物体内的服役时间,反之,减少支架筋宽或适当增加拐点则有利于支架的降解。

综上所述,可降解血管支架为血管复原疗法开启了新的篇章,作为金属支架的升级和补充,必将在支架介入领域发挥重要作用。

参考文献 References

- [1] Kinnman N, Francoz C, Barbu V, et al. The Myofibroblastic Conversion of Peribiliary Fibrogenic Cells Distinct from Hepatic Stellate Cells is Stimulated by Platelet-Derived Growth Factor during Liver Fibrogenesis[J]. *Lab Invest*, 2003, 83: 163-173.
- [2] Patkowski W, Nyckowski P, Zieniewicz K, et al. Biliary Tract Complications following Liver Transplantation [J]. *Transplantation Proceedings*, 2003, 35(6): 2 316-2 317.
- [3] Heffron T G, Pillen T, Welch D, et al. Biliary Complication after Pediatric Liver Transplantation Revisited [J]. *Transplantation Proceedings*, 2003, 35(4): 1 461-1 462.

- [4] Bosiers M, Peeters P, D' Archambeau O, *et al.* AMS INSIGHT-Absorbable Metal Stent Implantation for Treatment of Below – the Knee Critical Limb Ischemia: 6 – Month Analysis[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32: 424 – 435.
- [5] 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.
- [6] Schranz D, Zartner P, Michel – Behnke I, *et al.* Bioabsorbable Metal Stents for Percutaneous Treatment of Critical Recoarctation of the Aorta in a Newborn[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 67: 671 – 673.
- [7] Kainer K U. Semi Solid Injection Molding of Magnesium Alloys [M]// *Magnesium Alloys and their Applications*. Munich: WILEY-VCH Verlag GmbH, 2000: 557 – 658.
- [8] Claudio Mus. Magnesium Die Casting, History, Principles and State of the Art[J]. *Magnesium Industry*, 2001(2): 21 – 25.
- [9] Huangfu Qiang(皇甫强), Yu Zhentao(于振涛), Zhang Yafeng(张亚峰), *et al.* AZ31 镁合金冷加工能力研究[J]. *Rare Metal Materials and Engineering*(稀有金属材料与工程), 2008, 37(4): 829 – 831.
- [10] Ron Waksman. Safety and Efficacy of Bioabsorbable Magnesium Alloy Stents in Porcine Coronary Arteries[J]. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2006 68: 607 – 617.
- [11] Guo Baolin, MA Peter X. Synthetic Biodegradable Functional Polymers for Tissue Engineering: a Brief Review[J]. *Science China Chemistry*, 2014(4): 490 – 500.
- [12] Chen Jianxiang(陈建香), Wu Defeng(吴德峰). 生物可降解高分子共混体系酯交换反应的研究进展[J]. *Plastics*(塑料), 2014, 43(2): 34 – 37.
- [13] Zhou Shijie(周世杰), Liu Li(刘 丽), Li Zhi(李 智), *et al.* Mg – Ca – Mn、Mg – Ca – Sr 三元生物镁合金制备与研究[J]. *Materials Review*(材料导报), 2013, 27(20): 7 – 9.
- [14] Ge Junbo(葛均波), Shen Li(沈 雳). 完全可降解支架[J]. *IEEE SPECTRUM*(科技纵览), 2013. 10: 57 – 60.
- [15] Zhang Yuxia(张玉霞), Liu Xue(刘 学), Ma Qing(马青). 聚乳酸/己二酸 – 对苯二甲酸 – 丁二酯共聚物全生物降解共混物研究进展[J]. *China Plastics*(中国塑料), 2014, 28(3): 7 – 15.
- [16] Dai Pingwang(戴平望). 可降解聚乳酸多孔微球的制备探究[J]. *Applied Chemical Industry*(应用化工), 2014, 43(3): 449 – 452.
- [17] Mao Lihe(毛丽贺), He Fang(何 芳), Wan Yizao(万怡灶), *et al.* 镁钙锌合金在人体模拟体液中的腐蚀行为[J]. *Materials Review*(材料导报), 2013, 27(20): 113 – 117.
- [18] Wang Hongju(王红菊), Li Xiao(李 霄), Zhang Pei(张培), *et al.* 镁锌合金骨螺钉表面防降解改性涂层的制备与性能[J]. *Materials for Mechanical Engineering*(机械工程材料), 2013, 37(2): 66 – 70.

(编辑 易毅刚)