

可降解镁合金临床应用的最新研究进展

尹 林, 黄 华, 袁广银, 丁文江

(上海交通大学材料科学与工程学院 轻合金精密成型国家工程研究中心, 上海 200240)

摘要: 作为新一代可降解医用金属材料, 镁合金具有良好的力学性能、生物可降解性以及生物相容性。镁合金用作骨修复材料时, 可以有效避免应力遮挡效应, 有利于促进骨愈合; 用作血管支架材料时, 可以在狭窄的血管内经过一段时间支架支撑和药物治疗完成正性重构后, 自行降解消失, 从而降低再狭窄的风险。因此镁合金作为可降解医用材料具有很广阔的临床应用前景, 在骨内植物器械和血管支架等领域有巨大的应用潜力。首先介绍了镁合金作为可降解医用材料所具有的优点以及目前所面临的主要挑战, 然后分别阐述了镁合金在骨内植物器械和血管支架领域临床应用研究的最新进展, 重点介绍了上海交通大学有关可降解医用镁合金的最新进展, 最后总结并展望了可降解医用镁合金未来的发展前景。

关键词: 可降解医用镁合金; 骨植物器械; 血管支架; 生物相容性; 临床应用

中图分类号: R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-3962(2019)02-0126-12

Latest Research Progress of Biodegradable Magnesium Alloys in Clinical Applications

YIN Lin, HUANG Hua, YUAN Guangyin, DING Wenjiang

(National Engineering Research Center of Light Alloy Net Forming, School of Materials Science and Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract: Magnesium (Mg) alloys have excellent properties such as good mechanical property, biodegradation and biocompatibility, as a new generation of biodegradable metal materials. Mg alloys can avoid the stress shielding effect and promote the healing of bone for bone implants application. Mg alloys can also reduce the risk of restenosis by self-degradation after a period of positive remodeling with stent support and drug treatment in the stenosis vessels for cardiovascular stent application. Therefore, Mg alloys have broad prospects for these applications. In this paper, the advantages and major challenges of Mg alloys as biodegradable materials are introduced firstly. Then, the latest research progress of biodegradable magnesium alloys in bone implants and stent applications are introduced respectively, with emphasis on the latest development of biodegradable medical magnesium alloys in Shanghai Jiao Tong University. Finally, the clinical application prospects of the biodegradable Mg alloys are discussed.

Key words: biodegradable magnesium alloys; bone implants; cardiovascular stents; biocompatibility; clinical application

1 前 言

近十余年来, 以可降解医用镁合金为代表的新一代医用金属材料发展迅速, 并受到广泛关注。这类可生物降解的医用金属材料不同于传统的惰性医用金属材料 and 可降解医用高分子材料, 它巧妙地结合了惰性医用金属材料 and 可降解医用高分子材料的优点, 不仅具有较高的

强度, 还具有良好的生物相容性和生物可降解性, 因而更适用于临床医用^[1]。

1.1 镁合金作为可降解医用材料的优势

与现有的聚乳酸等可降解高分子材料相比, 镁合金具有金属材料所共有的特性——更好的强度、塑性和可加工性, 可以满足承重部位骨修复和心血管支架径向支撑力的需求^[2]。对比现有的惰性医用金属材料, 镁合金的密度和杨氏模量更小, 与人体的皮质骨十分接近, 可以有效避免应力遮挡效应以及由此引发的骨质疏松^[3]。表 1 总结了几种传统的医用材料、人体皮质骨和镁合金的力学性能^[4]。可以看出, 常见的医用材料中, 镁合金的物理机械性能最接近人体的皮质骨, 是理想的骨植物器械材料。

对比传统的惰性医用金属材料, 镁合金性能更活泼,

收稿日期: 2018-08-23 修回日期: 2018-09-13

基金项目: 国家重点研发计划专项(2016YFC1102400); 国家自然科学基金项目(51571143); 上海市优秀学术带头人计划项目(17XD1402100)

第一作者: 尹 林, 男, 1995 年生, 硕士研究生

通讯作者: 袁广银, 男, 1970 年生, 教授, 博士生导师,

Email: ggyuan@sjtu.edu.cn

DOI: 10.7502/j.issn.1674-3962.2019.02.07

具有优异的生物可降解性。镁的标准电极电位较低 (-2.372 V), 在腐蚀介质(尤其是含氯离子的溶液)中极易发生腐蚀, 这极大地削弱了镁合金作为结构材料的潜力^[5]。但是可降解医用材料巧妙地利用了镁合金的这一

“缺点”, 使其在含有氯离子的体液环境中逐渐降解, 从而避免进行二次手术取出植入物, 极大地缓解了病人的生理痛苦和经济负担。

表1 常见植入材料和人骨的物理机械性能^[4]

Table 1 Physical and mechanical properties of various implant materials and natural bone^[4]

Properties	Natural bone	Magnesium alloy	Ti alloy	Co-Cr alloy	Stainless steel
Density/($\text{g} \cdot \text{cm}^{-3}$)	1.8~2.1	1.74~2.0	4.4~4.5	8.3~9.2	7.9~8.1
Elastic modulus/(GPa)	3~20	41~45	110~117	230	189~205
Compressive yield strength/(MPa)	130~180	65~100	758~1117	450~1000	170~310
Fracture toughness/($\text{MPa} \cdot \text{m}^{1/2}$)	3~6	15~40	55~115	N/A	50~200

对比传统的惰性医用金属材料, 镁合金具有良好的生物相容性。镁是人体必需的营养元素, 可催化和激活300多种已知的酶反应, 在细胞内DNA和蛋白质的合成以及能量的储存与运输过程中起到重要的作用。此外, 镁还参与了细胞间信号传递, 可以协助完成肌肉收缩等复杂的生理活动^[6]。体重为70 kg的健康成年人体内约储存有21~28 g的镁元素, 其中约55%储存在骨骼中, 45%储存在细胞内液尤其是肌肉组织和肝脏中, 剩余部分主要在细胞外液中; 人体内镁的吸收和排泄之间存在动态平衡, 食物中25%~60%的镁由肠胃吸收, 此外肾脏中的肾小球会过滤血浆中的自由镁离子和镁盐, 然后由肾小管再吸收。通过对肾小管再吸收量的控制, 可以将血浆中的镁浓度控制在一定范围内, 进而维持人体内镁含量的动态平衡^[7]。因此, 镁合金具有良好的生物安全基础。

1.2 可降解医用镁合金的主要问题和挑战

尽管前期大量的研究表明镁合金具有良好的生物相容性, 但其临床应用还面临一些挑战。主要表现在以下3个方面:

(1) 强韧性不足。对于骨折内固定材料, 要求具有“高强度中等塑性”, 如屈服强度要求达到300 MPa, 拉伸延伸率不低于10%。而对于心血管支架材料, 则要求具有“高塑性中等强度”, 屈服强度不低于150 MPa, 拉伸延伸率不低于20%^[8], 大部分镁合金难以同时达到强度和塑性的要求。

(2) 降解速度太快, 局部腐蚀严重, 降解行为不可控。过高的腐蚀速率会产生大量的氢气, 在植入物周围或皮下形成气泡, 引发炎症^[9, 10]。同时, 镁合金骨内植物器械材料的降解速率必须与骨折愈合的时间相匹配。骨折愈合一般可分为3个阶段, 即炎症、修复和重建^[5]。前两个阶段, 骨折部位几乎不能承重, 需要镁植入物提供足够的支撑力以保护骨折部位不受二次损害。因此, 在前两个阶段, 镁植入物需要有较低的腐蚀速率以保持

足够的机械强度。而在第3个阶段, 受损的骨组织需要逐渐增大的载荷刺激, 使其恢复原本具有的承重功能。因此, 在重建期, 镁植入物力学性能逐渐下降, 最后实现完全降解。炎症期较短, 仅一周左右, 不同骨折部位的修复期不同, 但大体在3~6个月之间, 因此, 镁合金植入初期的降解速率不宜过快。此外, 镁合金的腐蚀模式主要是局部腐蚀, 这会导致腐蚀部位应力集中引发断裂, 过早丧失其支撑功能^[8]。只有通过均匀腐蚀才能实现镁植入物在人体内的受控降解, 进而指导结构设计。因此, 如何降低镁合金的腐蚀速率并改变镁合金的腐蚀方式是当前研究的热点和难点。

(3) 生物安全性需要进一步改进。一些镁合金中含有有毒元素, 例如AZ系列镁合金中含有的Al具有慢性神经毒性, 有研究表明Al与老年痴呆症有关^[11]。稀土元素是镁合金常用的合金元素, 可有效提高强度、耐热性能和耐蚀性能, 但部分稀土元素(如Y, Ce, Pr)可能存在潜在毒性^[12]。这类材料植入人体后, 有害离子在降解过程中不断释放, 对患者的健康构成一定威胁。

此外, 可降解医用镁合金在降解产物转化代谢途径方面的研究极少, 尤其是除镁以外合金元素降解产物在体内的最终去向。这些降解产物是否会在植入部位沉积引发病变, 又是否会随着体液、血液的流动在组织或器官中富集引发潜在的不利影响等这些问题均有待进一步的研究和澄清。

2 可降解医用镁合金骨内植物的临床研究进展

2.1 镁合金骨内植物的临床应用基础研究进展

镁合金作为骨内植物器械材料的历史可以追溯到1906年, Lambotte将金属镁用于固定下肢骨折, 但是随访结果显示患者皮下产生大量的气泡, 大约8 d后镁板被分解^[13]。此后的四五十年间, 研究者们对镁合金在骨折内固定领域的应用潜力进行了初步探索, 结果表明,

镁及其合金植入后对人体没有明显的毒性或刺激性，并且可以促进骨组织的愈合^[14, 15]。但是镁合金的降解速率普遍过快，其有效的固定支撑时间仅仅只有骨折愈合时间的 1/4~1/3，无法取得令人满意的治疗效果，过快的降解还会产生大量聚集在植入物周围或皮下的气泡，造成炎症反应^[16]。与此同时，SUS 不锈钢在骨折内固定的治疗中取得满意的效果，镁合金逐渐淡出人们的视野。

2.1.1 综合力学性能

近十多年来，镁合金材料研究领域的快速发展使人们能够制造出具有更好耐蚀性和更高机械性能的镁合金，这使得越来越多的临床医生重新考虑可生物降解的医用镁合金在临床应用中的潜力^[5]。上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心团队通过材料计算与实验相结合的科学研究手段，成功设计并研发出一种具有良好的综合力学性能、生物相容性并且腐蚀行为接近均匀腐蚀的可降解医用镁合金 JDBM (Jiao Da Bio-Magnesium Series)。如图 1 所示，使用不同加工工艺处理 JDBM，其会呈现不同的强度和塑性，这表明 JDBM 具有较大的力

学性能调控空间，可以满足大部分医用材料的力学需求^[17]。通过对 JDBM 加工技术的不断摸索，研发出了用于骨植物器械材料的“高强度中等塑性”医用镁合金 (JDBM-1) (图 1a)；以及用于血管支架的“高塑性中等强度”医用镁合金 (JDBM-2) (图 1b)。

2.1.2 腐蚀降解行为

镁合金的腐蚀降解模式对镁合金的临床应用有重大的影响。一般情况下，局部腐蚀的腐蚀速率较快，难以实现可控降解。袁广银等巧妙利用“相电位调控”机制成功地实现了 JDBM 镁合金材料的均匀降解^[18]。图 2 显示了 JDBM、高纯镁和商用镁合金 AZ91D 在模拟体液 (simulated body fluid, SBF) 中的腐蚀形貌。可以看出，在 SBF 中浸泡 10 d 后，T4 态 JDBM 的腐蚀形貌与高纯镁类似，呈现出相对均匀的腐蚀方式；T4 态 AZ91D 却出现了严重的局部腐蚀，这说明 JDBM 的腐蚀行为比 AZ91D 更可控，更符合临床应用的需求。

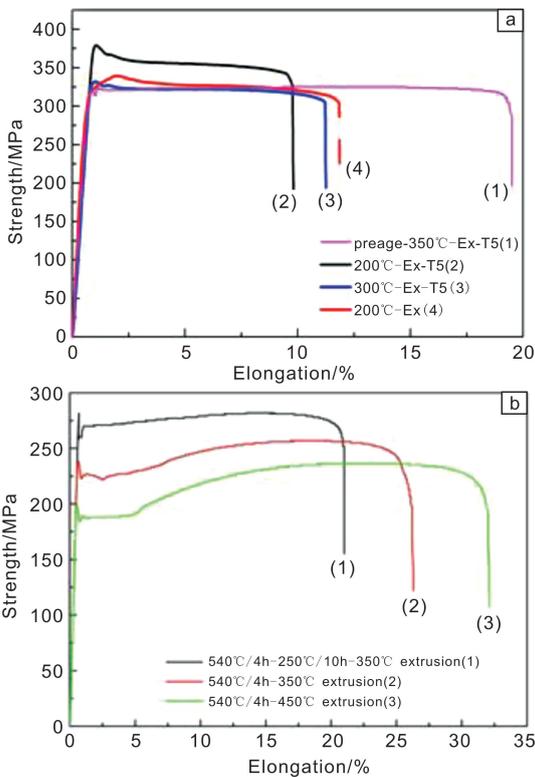


图 1 骨内植物器械用“高强度中等塑性”医用镁合金 JDBM-1 (a) 和血管支架用“高塑性中等强度”医用镁合金 JDBM-2 (b) 的力学性能^[17]

Fig. 1 Mechanical properties of JDBM-1 with high strength and moderate ductility for bone implants application (a) and JDBM-2 with high ductility and moderate strength for vascular stent application (b) ^[17]

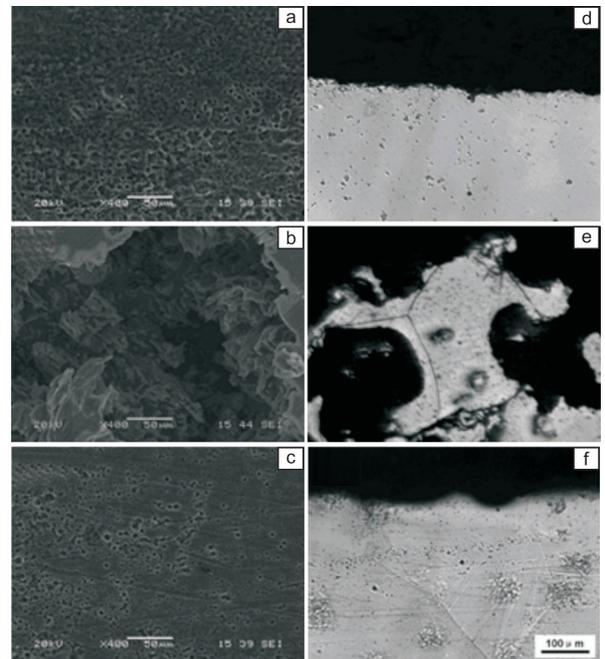


图 2 高纯镁 (a, d)、AZ91D (b, e) 和 JDBM (c, f) 在 SBF 中浸泡 10 d 洗去腐蚀产物后的表面 (a~c) 和截面 (d~f) SEM 照片^[18]

Fig. 2 SEM images of the surface (a~c) and section (d~f) of high pure Mg (a, d), AZ91D (b, e) and JDBM (c, f) immersed in SBF for 10 d after cleaning corrosion products^[18]

2.1.3 生物活性涂层

为了进一步调控 JDBM 的腐蚀降解行为同时提高其生物相容性，在 JDBM 的表面制备一层钙磷涂层 (涂层的主要成分为 $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ，简称 DCPD)。研究表明，该涂层具有良好的结合力，并且经过涂层处理后，

JDBM 在体外的腐蚀速率大大降低^[19]。在 Hank's 溶液中无 DCPD 涂层 JDBM 的腐蚀速率为 0.54 mm/y, 而有 DCPD 涂层的仅有 0.39 mm/y, 下降了接近 1/3, 达到 Erinc 提出的要求^[8]。同时, 经过涂层处理后, JDBM 的生物相容性也得到了很大提升, 溶血率从 48% 下降到 0.68%, 达到医疗器械生物学评价标准 ISO 10993-4^[20]。通过控制 Ca-P 涂层的厚度, 可以进一步调控镁合金植入器械的降解时间, 实现镁合金骨内植物器械的可控降解。

2.1.4 兔子下颌骨内固定模型

牛佳林等制作了兔子下颌骨骨折模型, 并采用带有 DCPD 涂层的 JDBM 螺钉进行内固定^[21]。

2.1.4.1 Micro-CT 扫描与重构

植入 18 个月后处死兔子, 取出螺钉及其周围的骨组织并进行 Micro-CT 扫描及重构, 结果如图 3 所示^[21]。从图 3a 样品照片可以发现, 螺钉包埋在下颌骨组织内。样品的 3D 形貌显示螺钉的螺纹清晰可见, 形状大体完整(图 3b)。图 3c 是螺钉纵截面形貌, 可以通过螺钉内外灰度的差异确定螺钉的未降解区域, 如红色虚线所示。因此, 螺钉在植入 18 个月后, 仅剩中间一小部分未发生降解, 图 3b 中观察到螺钉的形状大体完整主要是因为螺钉大部分降解产物残留在原位置, 仍保持着螺钉的外形。同时螺钉周围可以观察到明显的新生骨组织, 说明其有显著的促成骨效果。

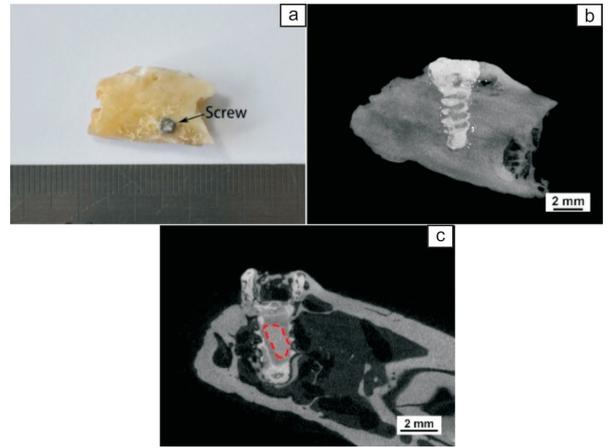


图3 植入兔子下颌骨 18 个月后, JDBM-DCPD 螺钉 Micro-CT 观察: (a) 样品照片, (b) 样品 3D 形貌, (c) 螺钉纵截面^[21]

Fig. 3 Micro-CT scans of JDBM screw after 18 months' implantation in NZ rabbit mandible: (a) optical image, (b) screw via 3D construction, (c) vertical section of the screw^[21]

为了进一步分析螺钉的腐蚀降解规律, 利用 Amira 5.4.3 软件采用阈值分割方法得到了残余的形状及体积。对植入 1 个月、4 个月、7 个月和 18 个月的螺钉进行 Micro-CT 重构, 结果如图 4 所示^[1]。植入 1 个月后, 螺钉有略微降解, 轮廓开始模糊; 植入 4 个月后, 螺钉的直径变小, 部分螺纹被降解, 但形状基本保持完整, 可以认为螺钉仍具有支撑功能; 植入 7 个月后, 螺钉直径进



图4 JDBM-DCPD 螺钉植入不同时间后的降解剩余量^[1]

Fig. 4 The residual volumes of JDBM-DCPD screws at different time points^[1]

一步缩小, 螺纹已被基本降解完毕, 同时螺钉颈部发生断裂, 基本失去支撑作用; 植入 18 个月后, 螺钉失去原有形状, 剩余体积仅占原始体积的 10.7% 左右。由于在植入 4 个月后螺钉的形状基本保持完整, 因此认为 JDBM-DCPD 螺钉在兔下颌骨中至少具有 4 个月的支撑功能。

2.1.4.2 降解速率

图 5a 是依照残余体积拟合出螺钉在兔子下颌骨部位的降解曲线。由图可知随着植入时间的延长, 螺钉体积逐渐减小。拟合结果显示螺钉残余体积与植入时间的关

系为^[21]:

$$V = 124.3 \times e^{-\frac{t}{14.0}} - 24.3 \quad (1)$$

其中 V 代表螺钉残余体积占总体积的百分数(%), t 代表螺钉的植入时间(月)。根据拟合出的螺钉降解曲线外推, 可以估算出 JDBM-DCPD 螺钉植入兔子下颌骨 22~23 个月后会完全降解。这里有两点需要补充说明: 第一, 此处的完全降解时间是指螺钉基体镁合金完全腐蚀的时间, 不考虑腐蚀产物的进一步分解与吸收; 第二, 此处

兔子下颌骨内固定模型所用的原始螺钉尺寸为 $\Phi 2 \times 4.6$ mm, 不同型号的螺钉降解速率以及完全降解所需的时间都有所差异, 原始尺寸越大的螺钉完全降解所需的时间也越长。

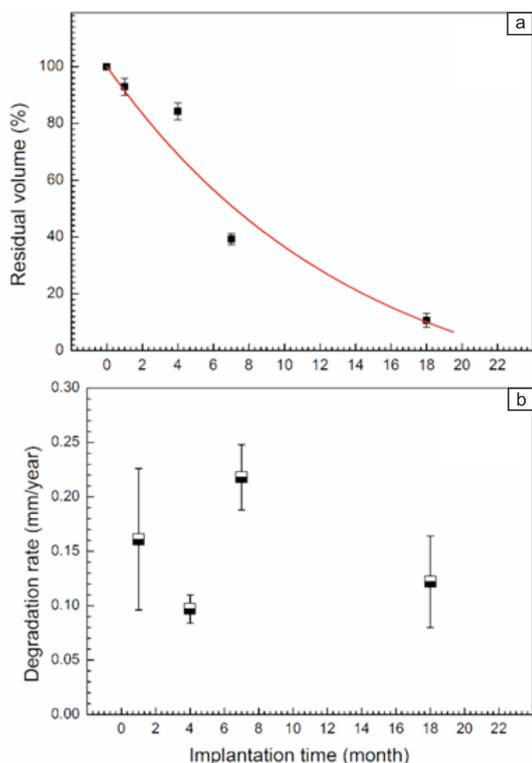


图 5 JDBM-DCPD 螺钉植入 1 个月、4 个月、7 个月、18 个月后的降解残留量和拟合的降解曲线 (a) 及腐蚀速度 (b)^[21]

Fig. 5 The proportion of the residual volume and the fitted degradation curve (a) and the degradation rates (b) of JDBM-DCPD screws after 1 month, 4 months, 7 months and 18 months^[21]

图 5b 是由螺钉残余体积计算出的平均腐蚀速率^[21]。由图可知, 前 4 个月螺钉的平均降解速率仅为 (0.097 ± 0.013) mm/y, 植入 7 个月时加快到 (0.218 ± 0.030) mm/y, 随后植入 18 个月平均降解速率又降到 (0.122 ± 0.042) mm/y。早期降解速率较慢可能主要归因于 DCPD 涂层对 JDBM 基体的保护作用; 中期随着涂层的破坏, 基体与体液直接接触, 降解速率逐渐加快; 到了后期螺钉周围的新生骨组织逐渐增多, 在一定程度上减缓了螺钉腐蚀, 另外, 不断变厚的降解产物层也会保护合金基体。通常来讲, 镁合金骨修复材料的降解速率必须与骨折愈合的程度相匹配, 上文中提到骨折修复期大约是 3~6 个月, 在这期间, 螺钉需要维持较低的降解速度, JDBM-DCPD 螺钉在前 4 个月表现出较低的降解速度, 同时其完全降解时间也较合适。

2.1.4.3 骨组织病理学检查

图 6 是 JDBM-DCPD 螺钉植入 18 个月后组织切片的情况^[1]。如图 6a 所示, 蓝色虚线为螺钉的整体轮廓, 红色虚线内为未降解区域, 这些结果与 Micro-CT 结果相互印证。螺钉周围有大量新生骨, 同时降解产物区颜色较暗并有浅红色, 有可能是腐蚀产物区已经形成类骨质。图 6b 和 6c 是螺钉颈部和螺纹周围的新生骨组织, 与螺钉结合紧密, 骨融合良好, 这说明 JDBM-DCPD 螺钉在生物体内具有良好的生物相容性。

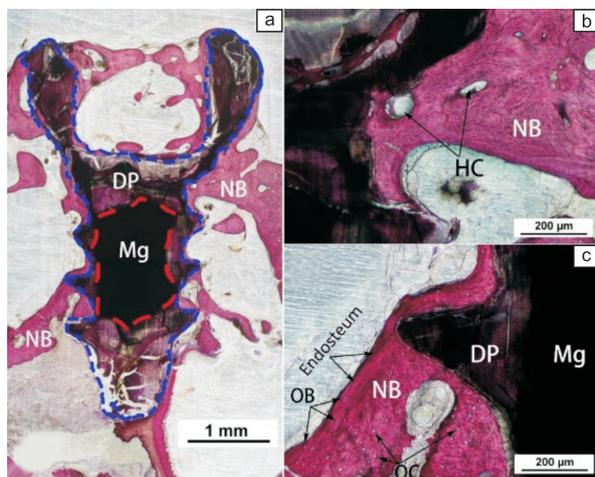


图 6 JDBM-DCPD 螺钉植入 18 个月后的组织切片观察: (a) 总体形貌, (b) 螺钉头部周围骨组织, (c) 螺纹周围骨组织 (OB 为成骨细胞, OC 为骨细胞, NB 为新生骨, DP 为降解产物, HC 为哈维氏管)^[1]

Fig. 6 Histological images of JDBM-DCPD screw implanted in mandible for 18 months: (a) overview, (b) the peri-implant new bone tissue at screw head, (c) the peri-implant new bone tissue at screw thread (OB: osteoblast, OC: osteocyte, NB: new bone, DP: degradation product, HC: Haversian canal)^[1]

2.1.4.4 骨植物界面检查

为研究骨植物界面和降解产物, 采用 SEM 观察切片, 结果如图 7 所示^[22]。从图 7a 可知, 降解产物可按照颜色分为两层, 外层偏白, 内层偏灰。图 7b 是放大后的内外腐蚀层界面, 由图可知, 内腐蚀层中存在许多微孔, 尺寸约为纳米级, 外腐蚀层则较为光滑。图 7c 显示在外腐蚀层中存在一些形态与分布都与 JDBM 合金中第二相 $Mg_{12}Nd$ 类似的颗粒化合物。EDS 结果显示其几乎不含 Mg, Nd 元素约占 16% (质量分数), 可以推测其为第二相的降解产物。图 7d 显示骨组织与螺钉降解层结合紧密。图 7e 是降解产物主要元素的 EDS 面扫描结果, 如图所示, 外腐蚀层 Ca 和 P 较多并且扫描结果与周围新生骨组织极为相似, 内腐蚀层 C 和 O 更多, 内外两层腐蚀层中的 Mg 含量均不高。

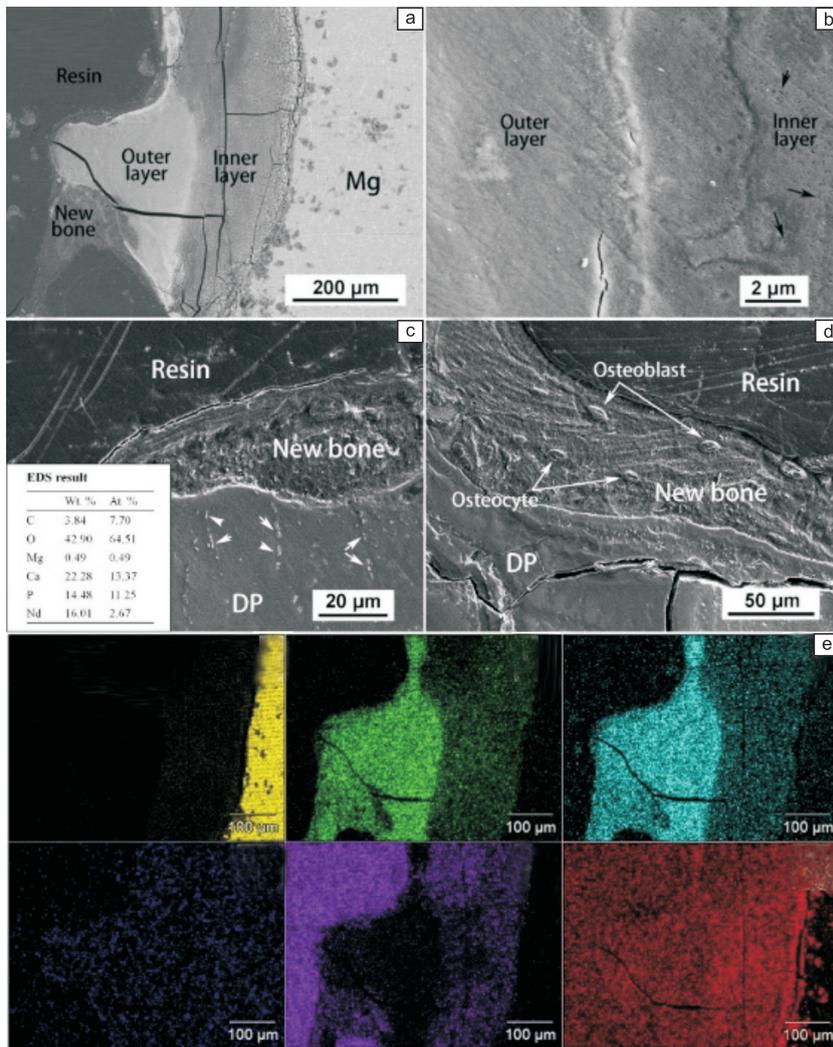


图 7 JDBM-DCPD 螺钉植入 18 个月后植入体-骨结合界面的 SEM 照片及元素分布：(a) 腐蚀层的双层结构，(b) 两层腐蚀层界面，(c) 外层腐蚀层中的富含 Nd 的颗粒(白箭头所示)，(d) 植入体周围骨组织，(e) 图 7a 中的元素分布^[22]

Fig. 7 SEM images and element distribution of the bone-implant interface of JDBM-DCPD screw in rabbit mandible bone: (a) the two-layer structure of the degradation layer, (b) the interface between outer and inner layers, (c) the nd enriched phases (the white arrows) in the outer layer, (d) the peri-implant new bone, (e) the element distribution of view in Fig. 7a^[22]

表 2 列出了不同部位的 EDS 点扫描结果^[22]。除了与图 7e 相互印证的结论外，还可以看出，外腐蚀层中 Ca 和 P 原子比(1.53)与羟基磷灰石(HA 1.6)非常接近，因此，推测有羟基磷灰石在外腐蚀层中沉积。可能的原因有两个：① 聚集在植入物周围的成骨细胞通过生物矿化过程促进钙磷盐的形成与沉积；② 镁降解反应会不断生成镁的氢氧化物，提高植入物周围的 pH 值，从而促进钙磷盐的沉积。

2.1.5 山羊股骨髌骨折模型

Kong 等随后制作了大动物模型——山羊股骨髌骨折模型，采用 JDBM、JDBM-DCPD 螺钉进行内固定，并采用聚乳酸(PLA)螺钉作为对照组^[23]。手术 1 个月、3

表 2 内外侧腐蚀层、已降解第二相以及未降解第二相的 EDS 分析结果^[22]

Table 2 EDS results of the outer and inner corrosion layers, the white particles in the corrosion layer, and the second phases in the residual screw^[22]

Element	Outer layer	Inner layer	White particles	Second phases
C	14.41	43.13	13.30	—
O	32.21	42.44	31.64	—
Mg	0.59	3.22	0.67	86.76
P	16.66	3.68	16.31	—
Ca	32.91	5.39	24.48	—
Zn	0.27	0.00	2.03	—
Nd	2.95	2.15	11.56	11.38
Zr	—	—	—	1.86

个月和 6 个月后的血液分析结果显示山羊的肝脏和肾脏功能不受 3 组植入物的影响。CT 扫描结果显示：JDBM-DCPD 螺钉的降解速率明显低于 JDBM。JDBM-DCPD 组在植入 1 个月、3 个月、6 个月均未观察到明显的气泡聚焦(图 8)，这对骨折的愈合有显著的促进作用。图 9 为植入不同时间后的组织学图像，可以发现：与 PLA 组相比，JDBM 组和 JDBM-DCPD 组都显示出更好的促成骨效果，并且 JDBM-DCPD 组的新生骨组织略多。后续的研究也表明，与 PLA 组相比，JDBM 组在植入体周围的成骨因子水平更高，如骨形态发生蛋白 2 (the bone morphogenetic protein 2, BMP2)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 以及骨钙素 (osteocalcin, OC)。

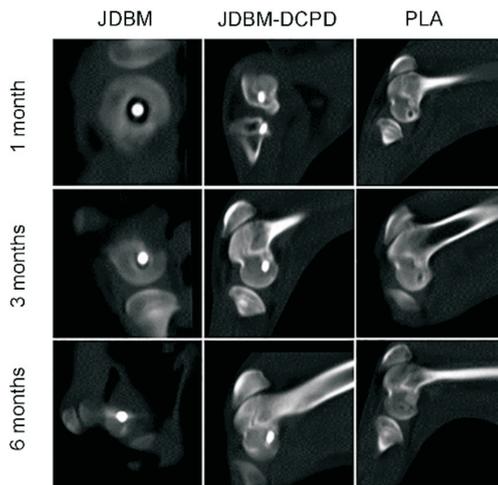


图 8 JDBM、JDBM-DCPD 和聚乳酸螺钉植入山羊股骨髁 1 个月、3 个月和 6 个月后 CT 矢状面观察^[23]

Fig. 8 Sagittal CT images of JDBM, JDBM-DCPD and PLA screws implanted in femoral condyle of goats for 1 month, 3 months and 6 months^[23]

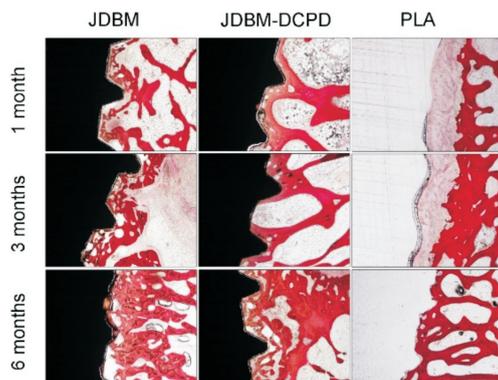


图 9 JDBM、JDBM-DCPD 和 PLA 螺钉植入山羊股骨髁 1 个月、3 个月和 6 个月后组织切片观察^[23]

Fig. 9 Histological images of JDBM, JDBM-DCPD and PLA screws implanted in femoral condyle of goats for 1 month, 3 months and 6 months^[23]

2.1.6 JDBM-DCPD 的体内降解与代谢转化机制研究

镁合金降解的初始产物是 MgO 和 $Mg(OH)_2$ ，然而在兔颌骨中植入 18 个月后，牛佳林等发现 JDBM-DCPD 螺钉的降解产物分内外两层结构，这两层腐蚀层在元素含量上有较大的差异，且 Mg 含量都很少。因此，作者课题组推测 MgO 和 $Mg(OH)_2$ 在生物体内会进一步的降解。上文结果显示，外层腐蚀层沉积有羟基磷灰石。羟基磷灰石沉积的可能原因是成骨细胞的促进作用，从而推测其进一步降解过程可能与骨吸收过程相似。 $Mg_{12}Nd$ 第二相的降解产物中几乎不含 Mg ，同时结合表 2 的相关数据，推测镁合金降解是以镁原子原位转化的方式发生的。基于以上信息，作者课题组推测用于骨修复的镁合金在体内降解的过程如下：1) DCPD 涂层破坏后，合金基体与体液接触发生腐蚀，在表面生成一层 MgO 或 $Mg(OH)_2$ ，体液首先腐蚀合金基体，第二相保留在腐蚀层中；2) $Mg(OH)_2$ 在氯离子作用下分解，提升植入体周围的 pH 值，在成骨细胞和 pH 值的共同作用下类骨质逐渐在腐蚀层中积累；3) 羟基磷灰石通过生物矿化过程沉积在类骨质中，第二相也逐渐发生溶解；4) 在破骨细胞以及巨噬细胞等的作用下羟基磷灰石逐渐被溶解吸收，新生骨组织逐渐形成，其过程类似于骨吸收和骨重建过程。最后，镁合金植入物完全被新生骨组织取代^[22]。

2.2 镁合金骨内植物的临床应用最新进展

基于当前的科学引文索引 (SCI) 数据库，查阅到德国、韩国和中国的研究者已将镁合金用作骨植物器械来修复骨折或骨瓣^[24, 25, 26]。德国是第一个报导 $Mg-Y-RE-Zr$ 合金的螺丝治疗趾外翻的国家。在手术 6 个月后，依照 AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) 的评估标准，镁合金组和钛合金组之间不存在显著差异 (每组有 13 个平行样)^[24]。基于以上临床实验的结果，德国 Syntellix 公司的 $Mg-Y-RE-Zr$ 合金 (WE43 改进型, MAGNEZIX) 空心加压螺钉于 2013 年取得欧洲 CE (Conformity with European) 认证，这是首个获得 CE 认证的可降解骨科用镁合金。随后，该系列合金开始大规模的临床应用，在 2015 年，MAGNEZIX® 螺钉被用于治疗一位爱尔兰患者的马德隆畸形 (腕关节进行性半脱位)^[27]，接下来在 2016 年，MAGNEZIX 螺钉被用于治疗一位伊朗患者的肩胛骨骨折^[28]。目前，超过 25 000 件 MAGNEZIX® 系列产品已应用于临床实践。此外，韩国最近也有采用 $Mg-Ca-Zn$ 螺钉固定桡骨骨折的报导^[27]。手术 6 个月后，患者的骨折完全愈合。此外，所有患者都反映没有出现明显的疼痛并且原骨折部位愈合后关节的活动范围没有减少。因此，韩国 U&i 公司生产的 $Mg-Ca-Zn$ (K-MET) 螺钉在 2015 年获得韩国药监局 (KFDA) 认证。

在我国，尽管国家食品药品监督管理总局 (CFDA)

尚未正式批准临床试验, 但大连中山医院等单位已开展了人体预临床试验, 其中大连中山医院采用高纯镁螺钉固定股骨头坏死自体移植骨已经进行了上百例的临床试验, 手术后患者反映良好, 没有明显的疼痛反应, 12个月后血清中镁含量没有明显升高, 螺钉直径减少了25%, 这表明该纯镁螺钉具有良好的生物安全性。同时, 还观察到螺钉周围的骨密度明显大于对照组, 这也体现出纯镁促成骨的作用^[28]。目前上海交通大学团队也已完成了镁合金骨植物器械的临床前动物实验工作, 取得了令人满意的实验结果。目前正在开展临床试验相关的报批和临床试验准备工作。

3 可降解医用镁合金血管支架的临床研究进展

3.1 镁合金血管支架的临床应用基础研究进展

心血管支架是镁合金作为可降解生物材料应用的另一个重要领域。研究表明植入支架是一种治疗冠心病、急性心肌梗死、周围末梢动脉栓塞等血管疾病的有效方式^[29]。使用镁合金作为血管支架的研究始于2003年, Heublei等首次将AE21材料制成的血管支架植入到11只猪的冠状动脉中^[30]。植入过程中没有发生支架破损或血栓栓塞等不良事件, 后期的观察结果也显示, 支架周围的炎症反应和血栓维持在较低的水平。该实验证实了镁合金血管支架的有效性和安全性。

3.1.1 综合力学性能

不同于骨植物器械材料, 血管支架在制作过程中需要经过较大的塑性变形, 并且支架植入病变血管后需要经过球囊压握与扩张。因此, 制作支架的材料需要更高的塑性。上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心团队针对支架的这一临床应用要求, 研发出了“中强度高塑性”的JDBM合金(命名为JDBM-2), 其力学性能如图1b所示^[17]。

3.1.2 微细管材加工

大部分镁合金的基体是密排六方(HCP)结构, 塑性变形能力差, 难以通过简单的加工制备出高质量的微细管材, 因此, 微细管材的加工工艺是血管支架制作过程中的首个挑战。上海交通大学的Liu等采用“中强度高塑性”的JDBM-2材料, 通过挤压、轧制、拉拔等一系列复合加工工艺制备出血管支架用微细管材, 如图10所示^[31]。其外径为3.00 mm, 壁厚为0.18 mm, 尺寸误差控制在2.8%以内。在该实验中, AZ31用作对照组, 成品管的拉伸结果显示: JDBM-2组微管管材具有较高的屈服强度(230 MPa)和优异的断裂延伸率(26%), 远优于AZ31组(屈服强度为172 MPa, 断裂延伸率为16%), 可以满足支架用微细管材对力学性能的需求。

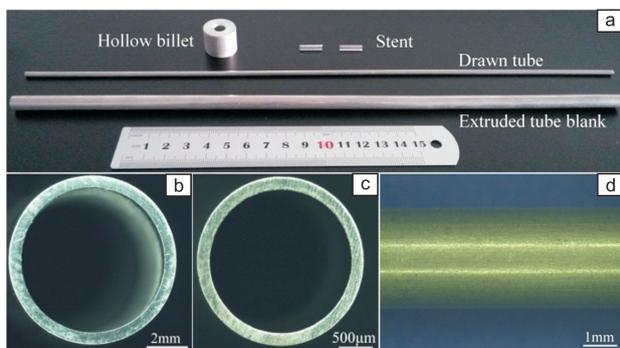


图10 JDBM合金管: (a)从空心坯到支架, (b)挤压管坯的横截面, (c)拉拔管的横截面, (d)拉拔管的侧表面^[31]

Fig. 10 JDBM alloy tube: (a) from hollow billet to stent, (b) cross section of extruded tube blank, (c) cross section of drawn tube, (d) side surface of drawn tube^[31]

3.1.3 支架结构设计

获得具有高塑性和高耐蚀性的微细管材后, 就需要进行支架的结构设计。支架的结构与它的性能密切相关, 结构上微小的改动可能会使其性能发生较大的变化。与不降解血管支架相比, 可降解镁合金血管支架的设计重点要考虑以下几点: ① 支架压握和扩张后的应力分布应尽可能均匀化, 避免局部过高的应力集中以免加速局部降解; ② 要保证足够的径向支撑强度; ③ 兼顾支架的柔顺性。作者课题组采用有限元辅助设计来研究支架结构对其力学性能的影响^[32]。分析结果显示, 支架力学性能中的径向强度对结构参数变化最敏感, 最大等效应力和轴向缩短率变化趋势相同, 且与径向回弹率相反。图11为初步优化设计的镁合金支架^[33]。

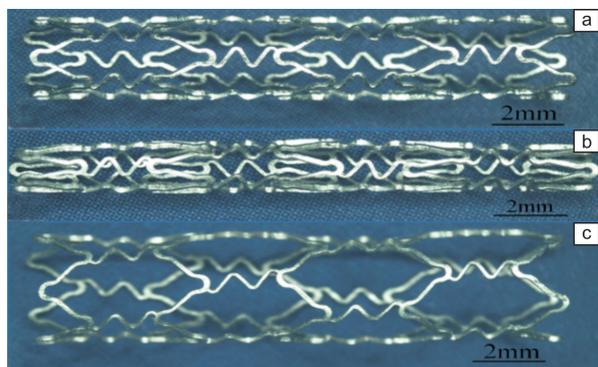


图11 JDBM镁合金支架: (a)抛光后, (b)压握到1.3 mm, (c)扩张到4.0 mm^[33]

Fig. 11 JDBM stents: (a) after polishing, (b) press to 1.3 mm, (c) expand to 4.0 mm^[33]

3.1.4 载药涂层

大量研究表明, 植入裸金属支架后, 由于机械磨损, 血管壁的内皮层受损并引发炎症反应, 吸引血液中的淋巴细胞和巨噬细胞, 同时刺激各种细胞因子和生长因子

的形成，这激活并加速支架周围平滑肌细胞的增殖，导致新内膜的形成。如果内膜生长过度，将导致内膜增生，血管闭塞，引发支架内再狭窄^[34, 35]。为了解决这一问题，史永娟等在裸 JDBM-2 支架上覆盖一层载雷帕霉素 (RAPA, 抑制平滑肌细胞的增殖) 的外消旋聚乳酸 (PDL-LA) 涂层。通过控制药物释放来抑制支架周围平滑肌细胞的增殖，从源头上阻止支架内再狭窄的发生。随后，史永娟等使用降解速率可控的聚乳酸羟基乙酸共聚物 (PLGA) 作为药物载体，在氢氟酸预处理后的支架表面制备一层结合力良好的 PLGA/RAPA 载药涂层。图 12 为最终优化后的 JDBM 载药涂层镁合金支架压握和扩张后的形貌，可见药物涂层与镁合金支架基体结合良好，压握扩张过程中未见明显的裂纹^[36]。

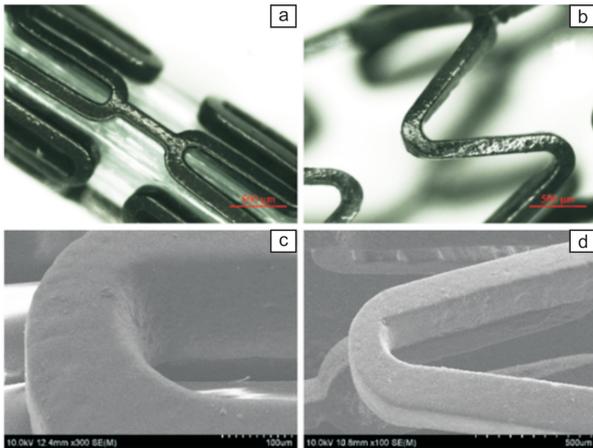


图 12 JDBM 载药涂层支架变形过程^[36]

Fig. 12 Deformation process of JDBM drug eluting stents (DESs)^[36]

图 13 为 PLGA/RAPA 与平滑肌细胞的共培养实验结果^[37]，由图可知，空白对照组 (玻璃板) 完全铺满培养板时，JDBM 组 (不带涂层) 细胞铺展面积约为 90%，JDBM-PLGA 组细胞铺展面积接近 100% (带涂层但不载药)，而 JDBM-PLGA/RAPA 组 (带涂层并载药) 的细胞铺展面积小于 40%，这说明载药涂层对平滑肌细胞的增殖具有明显的抑制作用。

将 PLGA/RAPA 载药支架植入兔的髂动脉^[37]，结果如图 14 所示。植入过程中一切正常，血管通畅，支架贴壁良好，3 个月随访期内支架周围没有明显的内膜增生，表现出良好的生物相容性。

DREAMS 系列镁基药物洗脱支架 (DESs) 临床试验的成功表明镁基 DESs 可以被用作永久支架的替代物^[2, 38]，以解决其在人体内长期存在所引发的如晚期血栓及炎症等问题。然而，目前关于镁基 DESs 基体、药物以及载药涂层之间的相互关系的报道很少，但是这三者之间的相互关系以及在生物体内的相互作用会对支架的临床应用产生重大的影响。作者的研究小组系统地研究了三者之

间的相互关系，结果如图 15 所示。并与不锈钢基载药体系对比，研究了其对平滑肌细胞增殖的短期和长期抑制作用，得到的主要结果如下^[36]：

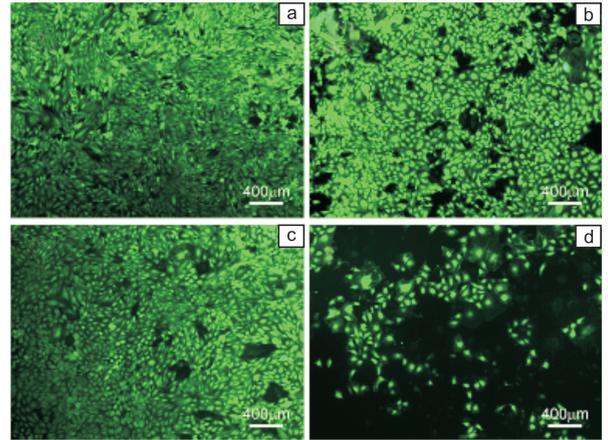


图 13 不同支架与平滑肌细胞 A7r5 共培养 6 d 后细胞的形貌图：(a) 空白对照组，(b) 不带涂层，(c) 带涂层不载药，(d) 带涂层并载药^[37]

Fig. 13 Morphologies of smooth muscle cells A7r5 after co-culturing with stents for 6 days with various coatings: (a) Control-6 d, (b) HF-JDBM, (c) PLGA, (d) PLGA/RAPA^[37]



图 14 PLGA/RAPA 涂层 HF-JDBM 基药物洗脱支架植入新西兰大白兔髂动脉即刻 X 射线造影图 (a) 和 OCT 图 (b)^[37]

Fig. 14 X-ray image (a) and OCT image (b) of PLGA/RAPA coated HF-JDBM DESs post implantation immediately to New Zealand rabbit iliac artery^[37]

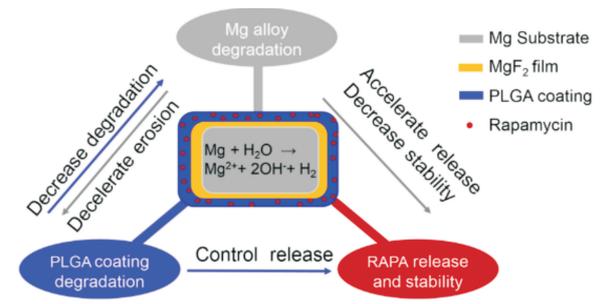


图 15 镁合金基药物洗脱支架基体、药物以及载药涂层之间的相互关系^[36]

Fig. 15 The interactions among the substrate, the drug and the polymer coating on Mg-based DESs^[36]

(1) PLGA 载药层上带有疏水基团,其通过阻隔体液的渗透,来保护镁合金基体,降低降解速率。

(2) 基体的降解将提升支架附近的 pH 值, pH 在 8.5~9.7 范围内时, PLGA 水解的中间产物会被中和,降低自催化效应,延缓 PLGA 的水解。

(3) RAPA 在碱性环境中易水解,且碱性越强,水解越快。基体的降解会使支架附近 pH 值升高并降低 RAPA 结构的稳定性。

(4) 基体降解会析出一部分 H_2 , 而 H_2 的释放过程会破坏涂层的致密性, 这为药物的扩散和释放提供了通道, 从而加快了 RAPA 的释放速率。

(5) 镁基及不锈钢基的载药体系短期都表现出强烈的抑制平滑肌细胞增殖的作用, 但随着时间的延长可完全降解的镁基 DESs 表现出更好的长期抑制效果, 这可以归因于其较高的初期突释率和后期释药速率, 提供了较高的药物浓度。

3.1.5 JDBM-DESs 的体内降解与代谢转化机制研究

目前对镁合金血管支架的研究主要集中在其体外腐蚀性能、细胞相容性以及动物体内生物安全性等方面, 其降解产物的转化代谢途径鲜有报导。Zhang 等在体外将 JDBM-2 支架与巨噬细胞共培养^[39]。体外 72 h 失重腐蚀实验的结果显示, 共培养组的腐蚀速率(0.45 mm/y)显著大于没有巨噬细胞的对照组(0.23 mm/y)。随着共培养时间的增加, 腐蚀速率将进一步增加。细胞内巨噬细胞分泌的活性氧物质(ROS)水平的检测结果也表明, JDBM-巨噬细胞共培养组的 ROS 水平显著高于对照组(玻璃片与巨噬细胞共培养), 这说明 JDBM 会刺激巨噬细胞分泌更多的 ROS, 加速其腐蚀。随后, Zhang 等又将 JDBM-2 支架植入兔颈动脉, 研究支架在动物体内的降解代谢过程^[40]。图 16 总结了 JDBM 支架主要降解产物的演变过程, 如图所示, Mg 在植入后不断降解, 并在 1~4 个月之间降解完毕, 其前期(1 个月内)主要降解产物为 $Mg(OH)_2$ 和 Mg 的磷酸盐。随着时间的推移, 上述降解产物会与细胞外液中的 Ca^{2+} 与 HPO_4^{2-} 反应, 在 1~12 个月内逐渐转化为 Ca 的磷酸盐。这些 Ca 的磷酸盐在体内进一步降解, 磷酸盐中的 Ca 含量逐渐降低, 预测在 25 个月时被基本降解完毕。JDBM 第二相 $Mg_{12}Nd$ 的降解产物主要是 $Nd(OH)_3$ 和 Nd 的磷酸盐, 其在观察期一直存在于血管壁内, 但其含量会随时间的延长而下降。

图 17 为各器官元素含量的测定结果^[41]。如图所示, 植入 20 个月后, Mg, Zn 并未在各器官中富集, 而在脾脏、肝脏和肺中合金元素 Nd 和 Zr 的含量高于对照组(无

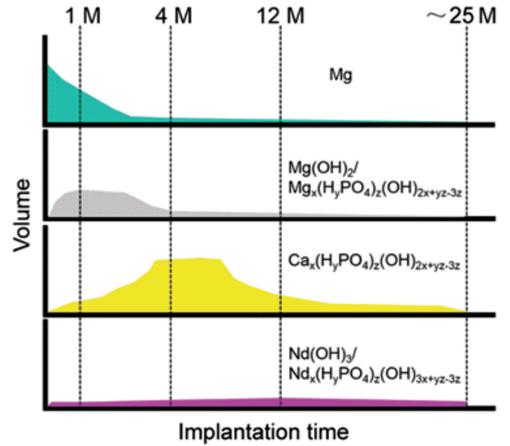


图 16 JDBM 支架主要降解产物演变过程^[40]

Fig. 16 The evolution of *in vivo* degradation products of the JDBM vascular stent^[40]

支架), 但总体上其含量随植入时间的延长而下降, 表明这些合金元素也会被进一步代谢和转化, 只是需要更长的代谢时间。在上述降解产物的转化代谢过程中, 具有对降解产物吞噬作用的巨噬细胞起到了重要作用。

3.2 镁合金血管支架的临床应用最新进展

从 2013 到 2015 年, Biotronik 公司使用改进后的商用镁合金 WE43 开发出第一代可降解镁合金支架, 并进行了一项多中心、非随机、前瞻性的临床实验 BIOSOLVE-2, 用来评估二代可吸收支架 DREAMS 2G 的有效性和安全性。植入一年后的随访结果显示新生内膜面积、晚期管腔丢失(LLI)、靶病变血运重建(TLR)和支架血栓形成率都低于之前型号(DREAMS 1G), 更符合临床要求^[38, 42]。基于以上临床结果, DREAMS 2G 于 2016 年取得欧盟 CE 认证, 成为目前唯一被官方机构认证的镁合金血管支架。在 2018 年欧洲心血管介入会议(euroPCR 2018)上, Stefan Verheye 博士介绍了 Biotronik 公司 Magmaris 支架最新的临床结果^[43]。该临床实验 BIOSOLVE-4 包含 200 名志愿者, 来自世界各地。支架植入后 6 个月和 12 个月的随访结果显示支架未发生移位等不良情况, 并且其 TLR 值可以与第二代药物洗脱支架(DESs)相媲美, 这表明可降解镁合金血管支架具有良好的生物安全性和可期待的临床应用前景。

我国于 2016 年立项资助了由上海交通大学等单位共同承担的国家重点研发计划专项“全降解镁合金冠脉药物洗脱支架研发(2016YFC1102400)”, 该项目的目标就是要开展 400 例临床试验。目前, 该项目正在按计划顺利进行。有理由期待, 在不久的将来, 我国自主研发的镁合金血管支架将造福我国广大心血管病患者。

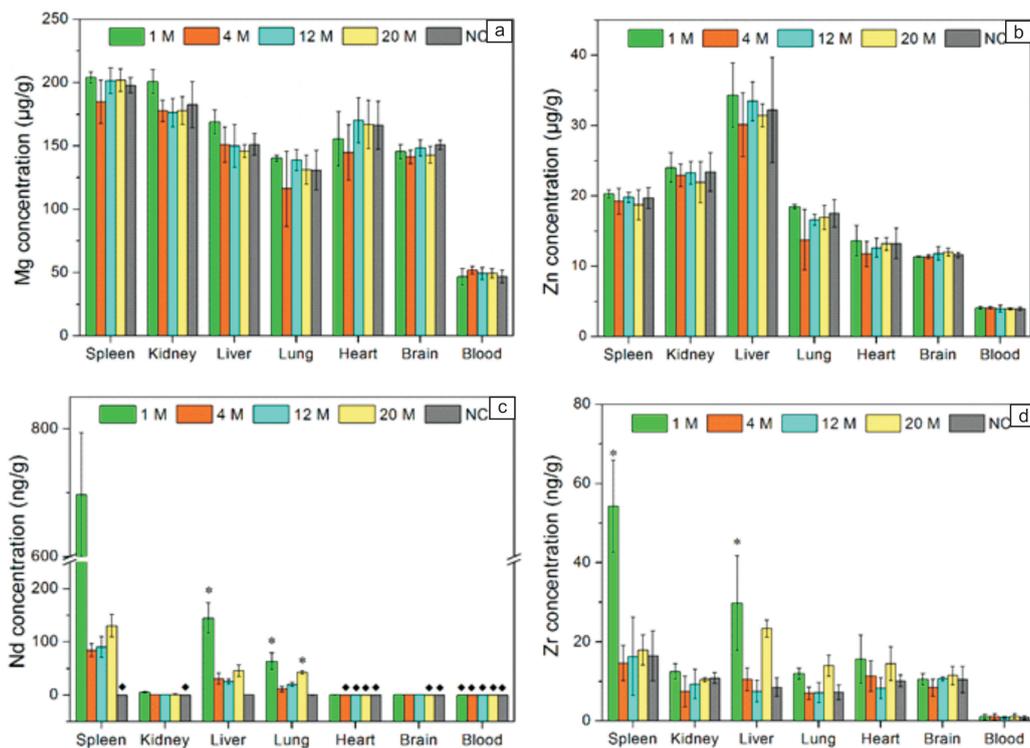


图 17 植入 1 个月、4 个月、12 个月、20 个月后不同元素在兔子脾脏、肝脏、肺、肾脏、心脏、脑和血浆中的浓度^[41]: (a) Mg, (b) Zn, (c) Nd, (d) Zr(NC: 阴性对照组; ◆: 低于检出限)

Fig. 17 The concentration of different elements in the spleen, liver, lung, kidney, heart, brain and blood of rabbits after 1 month, 4 month, 12 month and 20 month implantation of JDBM stent^[41]: (a) Mg, (b) Zn, (c) Nd, (d) Zr(NC: negative control; ◆: below the detection limit)

4 结 语

镁合金具有良好的生物相容性、体内可降解性和优异的物理机械性能，可以有效避免惰性金属材料植入后带来的有害离子溶出、长期排异反应和应力遮挡效应。它还可以解决可降解高分子材料强度低、生物活性陶瓷材料脆性高的问题，是目前最理想的生物医用材料之一，在骨植器械和血管支架领域有着巨大的应用潜力。

虽然目前可降解医用镁合金的临床研究已经取得一定的进展，德国 Syntellix 公司的 MAGNEZIX 空心加压螺钉、Biotronik 公司 DREAMS 2G 支架都已取得欧洲 CE 认证，韩国 U&i 公司生产的 K-MET 螺钉也获得韩国 KFDA 认证，但是镁合金在体内过快降解所引发的气泡聚集(骨内植物)、血管支架有效支撑时间有待进一步延长等问题仍是巨大挑战，同时镁合金中合金元素降解产物的转化代谢过程有待进一步揭示和澄清。上海交通大学轻合金精密成型国家工程研究中心团队近年来在可降解医用镁合金领域进行了大量卓有成效的研究，取得了令人鼓舞的进展。有理由预期，随着临床应用研究的不断深入，

可降解医用镁合金必将克服重重挑战，为病人带来久违的福音。

参考文献 References

- [1] Yuan Guangyin(袁广银), Niu Jialin(牛佳林). *Acta Metallurgica Sinica* (金属学报) [J], 2017, 53(10): 1168–1180.
- [2] Haude M, Erbel R, Erne P, et al. *Lancet* [J], 2013, 381(9869): 836–844.
- [3] Nagels J, Stokdijk M, Rozing P M. *Journal of Shoulder & Elbow Surgery* [J], 2003, 12(1): 35–39.
- [4] Staiger M P, Pietak A M, Huadmai J, et al. *Biomaterials* [J], 2006, 27(9): 1728–1734.
- [5] Zhao D, Witte F, Lu F, et al. *Biomaterials* [J], 2017, 112: 287–302.
- [6] Witte F, Hort N, Vogt C, et al. *Current Opinion in Solid State & Materials Science* [J], 2008, 12(5): 63–72.
- [7] Yamamoto A. *Journal of Japan Institute of Light Metals* [J], 2008, 58: 570–576.
- [8] Erinc M, Sillekens W H, Mannens R, et al. Applicability of Existing Magnesium Alloys as Biomedical Implant Materials [M]// Nyberg E A, Agnew S R, Neelameggham N R, et al. *Magnesium Technology*

2009. Hoboken; wiley, 2009; 209-214.
- [9] Kuhlmann J, Bartsch I, Willbold E, *et al. Acta Biomaterialia* [J], 2013, 9(10): 8714-8721.
- [10] Zhao D, Wang T, Kuhlmann J, *et al. Acta Biomaterialia* [J], 2016, 36: 361-368.
- [11] Bondy S C. *Neurotoxicology* [J], 2010, 31(5): 575-581.
- [12] Li N, Zheng Y F. *Journal of Materials Science & Technology* [J], 2013, 29(6): 489-502.
- [13] Lambotte A. *Presse Med Belge* [J], 1909, 17: 321.
- [14] Verbrugge J. *Bull Mém Soc Nat Cir* [J], 1937, 59: 813.
- [15] Troitskii V V, Tsitrin D N. *Khirurgiia* [J], 1944, 8: 41-44.
- [16] Witte F. *Acta Biomaterialia* [J], 2010, 6(5): 1680-1692.
- [17] Yuan GY. Research on Mg-Nd-Zn-Zr Alloy as a Biodegradable Stent Material [R]. Maratea, Italy; Engineering Research Center and Revolutionizing Metallic Biomaterials, 2010.
- [18] Zhang Jia (张 佳), Zong Yang (宗 阳), Yuan Guangyin (袁广银), *et al. The Chinese Journal of Nonferrous Metals* (中国有色金属学报) [J], 2010, 20(10): 1989-1997.
- [19] Niu J, Yuan G, Liao Y, *et al. Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications* [J], 2013, 33(8): 4833.
- [20] ISO E. 10993-4. *Biological Evaluation of Medical Devices-Part 4: Selection of Tests for Interactions with Blood* (医疗器械的生物学评价, 第4部分: 与血液相互作用的医疗器械的选用) [S]. 2002.
- [21] Niu J, Xiong M, Guan X, *et al. Corrosion Science* [J], 2016, 113: 183-187.
- [22] Niu Jialin (牛佳林). *Dissertation for Doctorate* (博士论文) [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2017: 93-98.
- [23] Kong X, Wang L, Li G, *et al. Materials Science & Engineering C Materials for Biological Applications* [J], 2018, 86: 42.
- [24] Windhagen H, Radtke K, Weizbauer A, *et al. BioMedical Engineering OnLine* [J], 2013, 12(1): 62.
- [25] Lee J W, Han H S, Han K J, *et al. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [J], 2016, 113(3): 716.
- [26] Zhao D, Huang S, Lu F, *et al. Biomaterials* [J], 2016, 81(1): 84-92.
- [27] Syntellix. First Surgery in Ireland [EB/OL]. (2015-10-27) [2018-08-01] <https://www.syntellix.de/newspresse/news/aktuelle-meldungen/erste-operation-in-irland.html>.
- [28] Syntellix. First Magnezix® Surgery in Iran [EB/OL]. (2016-03-04) [2018-08-01] <https://www.syntellix.de/newspresse/news/aktuelle-meldungen/erste-magnezixr-op-im-iran.html>.
- [29] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, *et al. New England Journal of Medicine* [J], 1994, 331(8): 489-495.
- [30] Heublein B, Rohde R, Kaese V, *et al. Heart* [J], 2003, 89(6): 651-6.
- [31] Liu F, Chen C, Niu J, *et al. Materials Science & Engineering C* [J], 2015, 48: 400-407.
- [32] Chen Hongliang (陈鸿亮), Liu Xiangkun (刘祥坤), Yuan Guangyin (袁广银), *et al. Computer Aided Engineering* (计算机辅助工程) [J], 2013, 22(S2): 424-427.
- [33] Yuan Guangyin (袁广银), Ding Wenjiang (丁文江). China, ZL20142022906.6[P]. 2014-11-19.
- [34] Schwartz R S, Henry T D. *Reviews in Cardiovascular Medicine* [J], 2002, 3: S4-S9.
- [35] Ramcharitar S, Gaster A L, Daemen J, *et al. Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen* [J], 2007, 32(4): 287-295.
- [36] Shi Yongjuan (史永娟). *Dissertation for Doctorate* (博士论文) [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2018: 97-102.
- [37] Shi Y, Pei J, Zhang L, *et al. Corrosion Science* [J], 2017.
- [38] Haude M, Ince H, Abizaid A, *et al. Lancet* [J], 2015, 387(10013): 31-39.
- [39] Zhang J, Hiromoto S, Yamazaki T, *et al. Journal of Biomedical Materials Research Part A* [J], 2016, 104(10): 2476-2487.
- [40] Zhang J, Li H, Wang W, *et al. Acta Biomaterialia* [J], 2018, 69.
- [41] Zhang Jian (张 健). *Dissertation for Doctorate* (博士论文) [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2016: 78-92.
- [42] Haude M, Ince H, Abizaid A, *et al. European Heart Journal* [J], 2016, 37(35): 2701-2709.
- [43] Verheye S. Safety and Performance of the Resorbable Magnesium Scaffold, Magmaris in A Real World Setting-first 200 Subjects at 12-month Follow-up of the BIOSOLVE-IV Registry [R]. Paris France: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, 2018.

(本文为本刊约稿, 编辑 吴 锐)