

研究简报

交联聚内酯血管支架在动物兔模型中的应用

高晨光^{1,2}, 王瑾晔^{1*}, 姜洪焱^{2*}

(1. 上海交通大学生物医学工程学院, 上海 200030; 2. 上海微创医疗器械(集团)有限公司, 上海 201203)

摘要:首先通过左旋丙交酯(L-Lactide)、乙交酯(Glycolide)等合成了可发生交联反应的 PLG9010 预聚体(crosslinkable PLG9010),使用光引发剂诱发交联反应制备交联型 PLG9010(crosslinked PLG9010),研究了辐照时间对于交联聚内酯性能的影响。研究发现,随着辐照时间的增加,交联产物的凝胶含量、力学性能呈上升趋势,在光引发剂含量为 1.0%(wt),辐照时间 20min 条件下,交联型 PLG9010 的凝胶含量达到 97.5%。利用飞秒激光切割技术将交联型 PLG9010 管材制备成血管支架,考察其支撑力、静态降解行为以及动物实验有效性。25℃下存储 6 个月时,支架的径向支撑力为 88.65kPa。37℃静态降解系统中,交联型 PLG9010 的凝胶含量在 6 个月时仍能保持在 88.9%。采用兔为动物实验模型植入支架,支架植入后,明显观察到支架扩张,血管开通,且未对植入部位的血管造成损伤。术后 2h 时间节点,通过解剖观察,支架在植入部位未发生移位,植入处血管保持畅通。

关键词:生物可吸收支架; 左旋丙交酯; 乙交酯; 动物实验

引言

整个血管介入领域共发生了四次重要的革命性创新转变:经皮冠状动脉腔内成形术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)、金属裸支架(bare metal stent, BMS)、药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)和生物可吸收支架(bioresorbable stent, BRS)。作为冠状动脉疾病治疗的第四代创新,生物可吸收支架是一类可以在血管中给予一段时间径向支撑,通过降解吸收并最终消失的新型支架。血管支架需要具备足够的支撑性能来防止血管负性重塑,避免支架植入后产生塌陷、形变甚至断裂^[1~3]。生物可降解高分子材料具有良好的生物学性能,已被广泛应用于生物医学领域^[4~6]。然而,与金属支架相比,聚合物支架机械性能较差,易产生弹性回缩,在小血管中存在一定的风险^[7]。此外,为了保证具备良好的支撑力,聚合物支架的壁厚更大,覆盖率更高,从而延缓内皮化过程以及对血液动力学产生影响^[8]。

交联固化可用于改善聚合物材料的结构稳定性和力学性能^[9, 10]。交联反应通常是指高分子聚合物中的分子链段通过化学反应相互形成化学键的过程。一般地,生物可降解聚合物的交联作用是在引发剂或者紫外光辐射条件下,根据目标产物的性能需求,调节生物可降解聚合物单体之间的比例,使得聚合物发生交联生成三维网络结构来达到预设定的聚合物分子量,从而改善或者优化单一生物可降解材料的机械强度、降解时间等^[11]。

不同引发剂对聚合物材料可能产生不同的交联结构,从而影响其机械性能和交联特性^[12]。光引发剂(Photoinitiator)是一种可以接收辐射能,通过能级刺激作用发生光化学反应,产生活性中间体的物质,其具有诱导发生聚合反应的能力。光引发剂是光交联反应的关键构成因子,它对聚合物的光固化速度以及交联反应程度有着关键性的影响作用。大分子光引发剂具有较小的毒性^[13],被广泛应用于生物材料

10.14028/j.cnki.1003-3726.2018.05.005

收稿:2018-01-15;修回:2018-03-24;

作者简介:高晨光(1988—),在读硕士,主要从事生物可降解高分子材料的研究;

* 通讯联系人, E-mail: jinyewang@sjtu.edu.cn; hyjiang@microport.com.

领域^[14]。围绕着乙交酯、左旋丙交酯和含有不饱和官能团的己内酯等聚合物材料,人们开展了大量的自由基聚合实验以及交联反应研究^[15~17]。

本研究选用左旋丙交酯(L-Lactide)、乙交酯(Glycolide)、三羟甲基丙烷(TMP)、甲基丙烯酸异氰基乙酯(IEM)等制备了可发生交联反应的 PLG9010 预聚体(crosslinkable PLG9010)。为了改善聚合物支架的机械性能,缩短降解时间,使用 2-羟基-2-甲基-1-[4-(1-甲基乙烯基)苯基]丙酮光引发剂(双官能-羟基酮类光引发剂)诱发交联反应制备交联型 PLG9010(crosslinked PLG9010)。利用飞秒激光切割技术将交联型 PLG9010 管材制备成生物可吸收支架,通过机械强度、凝胶含量等测试研究交联反应程度,使用 37℃ 静态降解系统考察其降解行为,并采用动物实验验证其应用的有效性。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器设备

表 1 合成反应材料
Table 1 Materials used in the synthesis reaction

化学药品	英文名称	用途说明
三羟甲基丙烷	TMP	纯度≥98%,Aldrich,扩链剂
左旋丙交酯	L-Lactide	纯度≥99%,PURAC,第一单体
乙交酯	Glycolide	纯度≥99%,PURAC,第二单体
辛酸亚锡	Sn(Oct) ₂	纯度≥95%,Aldrich,催化剂
4-甲氧基苯酚	4-MP	Aldrich,阻聚剂
甲基丙烯酸异氰基乙酯	IEM	纯度≥98%,Synasia,交联剂

表 2 实验试剂
Table 2 Reagents used in the experiment

试剂	英文名称	用途说明
蒸馏水	H ₂ O	配置缓冲液、NaOH 溶液,过滤洗涤
磷酸二氢钾	KH ₂ PO ₄	AR,国药集团,缓冲液
磷酸氢二钠	Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O	AR,国药集团,缓冲液
氢氧化钠	NaOH	AR,国药集团,调节缓冲液 pH
三氯甲烷	CH ₃ Cl ₃	AR,国药集团,凝胶含量测试

表 3 实验仪器与设备
Table 3 Experimental apparatus

设备名称	设备公司	型号
反应釜	Radleys	Reactor-Ready 5L
超临界萃取仪	Applied Separations Inc	ASI
单螺杆挤出机	Ameriacan Kuhne	PLA
压握机	SC775S-161	Machine Solutions Inc.
UV 紫外设备	上海国达光源有限公司	CLZS200025-XL
红外光谱仪	Thermo Fisher Scientific	Nicolet iS10
凝胶渗透色谱仪	Waters	1515
万能拉伸试验机	Instron	5943
径向支撑力测试仪	RX500	Machine Solutions Inc.
台式扫描电子显微镜	Inspect	FEI
真空干燥箱	上海一恒科学仪器有限公司	DZF-6050
分析天平	Mettler Toledo	ME204E

1.2 聚合物合成

通过开环聚合的方法合成 PLG9010, 左旋丙交酯(L-Lactide)和乙交酯(Glycolide)的摩尔比率是 90:10。引发反应是在催化剂辛酸亚锡 Zinn(II)-Eethylhexanoat(100ppm Sn)存在条件下, 通过三羟甲基丙烷(1,1,1-Tris(hydroxymethyl)propane)来实现的(如图 1a 所示)。PLG9010 在阻聚剂 4-甲氧基苯酚(4-Methoxyphenol)存在条件下, 添加甲基丙烯酸异氰基乙酯(Isocyanatoethyl methacrylate)得到 PLG9010 预聚体(如图 1b 所示)。

根据 PLG9010 预聚体的分子量为 10000g/mol 以及产量 300g 计算, 各物质组分质量为:

$$m(\text{TMP}) = (300\text{g}/10000\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}) \times 134.18\text{g}/\text{mol} = 4.03\text{g};$$

$$m(\text{L-Lactide and Glycolide}) = 300\text{g} - 4.03\text{g} = 295.97\text{g};$$

$$m(\text{L-Lactide}) = 295.97\text{g} \times 0.9 = 266.37\text{g};$$

$$m(\text{Glycolide}) = 295.97\text{g} \times 0.1 = 29.60\text{g}.$$

具体地, 合成反应釜初始温度设定为 80℃, 抽真空干燥, 通氩气至常压, 根据计算值称量并加入左旋丙交酯、乙交酯与三羟甲基丙烷, 抽真空通氩气置换 1h。在氩气保护气氛状态下升温至 110℃, 使单体融化成液态后加入辛酸亚锡, 快速搅拌 30min。升温至 145℃继续反应 3h, 加入阻聚剂 4-甲氧基苯酚, 反应 20min 后加入甲基丙烯酸异氰基乙酯, 抽真空停止反应, 冷却粉碎干燥后使用超临界萃取方式除去单体。

GPC 测试结果显示, PLG9010 预聚体数均分子量为 12667g/mol, 重均分子量为 13673g/mol, 与试验设计分子量接近。PLG9010 预聚体的多分散性(M_w/M_n)为 1.08。

如图 2 所示, PLG9010 预聚体(crosslinkable PLG9010)在 2275cm⁻¹~2250cm⁻¹处无交联剂异氰酸酯基(R—N=C=O)吸收峰, 表明合成反应充分。PLG9010 预聚体(crosslinkable PLG9010)在 1510cm⁻¹与 1630cm⁻¹处有一个较弱的双键吸收峰, 推测为交联反应进行的位置。经过 UV 光交联后, 凝胶含量测试交联型 PLG9010(crosslinked PLG9010)残余样品在 1510cm⁻¹与 1630cm⁻¹处的吸收峰消失, 说明 UV 光交联后双键基本上被消灭。从而从侧面证明了交联反应的进行。

1.2 交联反应

光引发剂选自 Lamberti 公司生产的 Esacure One, 该光引发剂经过 FDA 认可, 其生物相容性与细胞毒性符合临床使用标准。如图 3 所示, Esacure One 是一种双官能-羟基酮类光引发剂, 化学名称为 2-羟基-2-甲基-1-[4-(1-甲基乙烯基)苯基]丙酮(Oligo[2-hydroxy-2-methyl-1-[4-(1-methylvinyl) phenyl]propanone])。

在惰性气体氮气保护下, 光引发剂相对于 PLG9010 预聚体的相对质量分数为 1.0%(wt)。交联反应紫外光源采用 UV 365nm/1000W(飞利浦, 荷兰), 辐照间距为 10cm。紫外光辐照时间设定为 3min、5min、10min、15min、20min、30min, 通过拉伸性能测试不同辐照时间下交联型 PLG9010 交联强度以及通过凝胶含量测试表征交联型 PLG9010 的交联度。

1.3 支架制备

在 50℃下真空干燥 24h, 通过挤出成型及紫外光辐照制备交联型 PLG9010 管材, 管材外径 3.25mm, 内径 3.00mm, 壁厚 0.125mm。采用飞秒激光切割制备交联型 PLG9010 支架, 支架长度 13mm, 无药物, 无显影标记, 支架压握后抽真空充氮气包装, 电子束灭菌处理后低温保存。

1.4 降解实验

配置磷酸盐缓冲溶液。1/15mol/L 磷酸二氢钾溶液 a: 每升水中溶解 9.078g 磷酸二氢钾。1/15mol/L 磷酸氢二钠溶液 b: 每升水中溶解 11.876g 磷酸氢二钠。按照 18.2%溶液 a 和 81.8%溶液 b 的比例进行混合, 即得到所需的磷酸盐缓冲溶液。用 pH 计或 pH 试纸测定溶液 pH 值, 如需要, 用 0.1mol/L 氢氧化钠溶液调节, 使溶液 pH 控制在 7.4±0.2。对缓冲液和容器进行 120℃高压灭菌 20min, 防止细菌和微生物污染降解液。

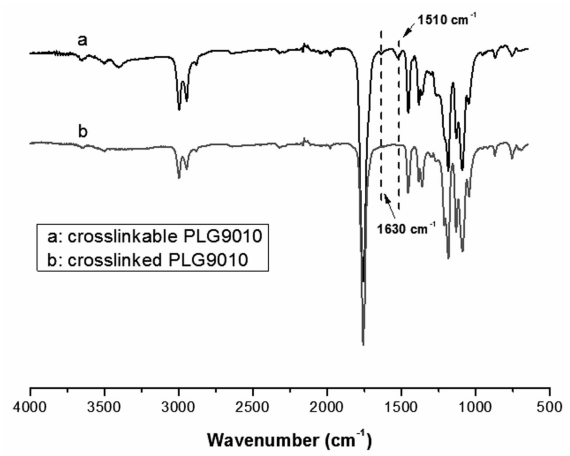


图 2 PLG9010 的红外图谱
Figure 2 FTIR spectra of PLG9010

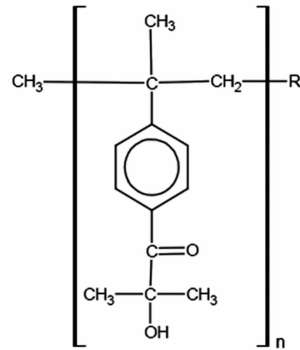


图 3 光引发剂 Esacure One 分子式
Figure 3 Molecular formula of photoinitiator Esacure One

械的可操作性和安全性,观察支架贴壁情况,有无急性血栓。于术后 2h 处死动物,解剖,截取支架段血管,观察支架状态,有无断裂,有无血栓,血管内皮有无损伤,组织切片观察损伤、炎症反应。

表 4 实验动物信息
Table 4 Information of the animal study

实验动物的种类	兔
级别	普通级
动物性别	雌雄兼可
动物体重	2.5kg < 兔 < 3.5kg
动物来源	实验机构批准使用,上海交通大学农学院
鉴别方法	上耳环
选择标准	由受过专业培训的人员根据要求进行体检及辅助诊断测试
动物数量(只)	4
支架样品数量(套)	4 备 2
观察节点	术后 2 h

1.6 测试及表征

1.6.1 凝胶渗透色谱分析 PLG9010 预聚体(crosslinkable PLG9010)的分子量(M_n、M_w、多分散性指数 M_w/M_n)通过凝胶渗透色谱(GPC)(Waters,美国)系统进行测试。使用由 Waters 1515 色谱泵,

Waters 2410 示差检测器和 Waters HR3,HR4 和 HR5 柱组成的 Waters 仪器进行分析。在 35℃ 下,以 1.0mL/min 的流速用 THF(四氢呋喃)作为洗脱剂,样品浓度为约 0.1%(w/v),进样量 50 μ L。使用 M_w 为 43700,171000,410000,1355000,2860000g/mol 的 PS(聚苯乙烯)标准物产生校准曲线。

1.6.2 红外光谱分析 红外性能测试在配备有衰减总反射(ATR)附件的 Nicolet iS10 傅立叶变换红外(FT-IR)光谱仪(Thermo Fisher Scientific,USA)上进行。

1.6.3 拉伸测试 使用平板薄膜成型机(型号:CHILLER 公司;Labtech Engineering)模压制备 1mm 样品,根据 ASTM D790 测试样品的拉伸性能。所裁样条的相关参数为:总长最小值为 75mm;平行部分长度:25 $\pm$ 1mm;平行部分的宽度:4 $\pm$ 0.1mm;最小厚度:1mm。

1.6.4 支架支撑力测试 支架支撑力测试使用径向支撑力测试仪(公司:Machine Solutions Inc. 型号:RX500)进行。将球囊部分放在 37℃ $\pm$ 2℃ 的恒温水浴中浸泡至少 2min,使用充盈器将支架扩张至 3.25mm,保压 30s 后抽负压,回撤球囊取出支架,吸干支架上的水分后,将其放入支架支撑力测试仪中进行测试,所得数值即为支架支撑力。

1.6.5 凝胶含量测试 凝胶含量测试采用 CHCl_3 作为溶剂,将待测样称重(记为 m_1)后在氯仿中浸泡,放置于振荡箱中,振荡箱转速为 150rpm,振荡时间 24h;将振荡后的溶液抽滤,残余未溶解的物质置于 70℃ 真空烘箱中 24h 以除去溶剂,之后称重记为 m_2 。根据下式计算凝胶含量:Gel content=(m_2/m_1) $\times$ 100%。其中, m_1 :溶胀萃取前质量, m_2 :不可溶部分萃取干燥后的重量。

1.6.6 质量损失测试 质量损失测试采用 PBS 缓冲液(pH=7.4 $\pm$ 0.2)作为溶剂,将待测样称重(记为 m_1)后在 PBS 缓冲液中浸泡,根据降解时间点取出样品,并将其放置于 25℃ 恒温箱中干燥 72h 除去溶剂,之后称重记为 m_2 。根据下式计算质量损失:Mass loss=(m_1-m_2)/ $m_1 \times 100\%$ 。

1.6.7 扫描电镜测试 材料的表观形貌和结构采用扫描电镜(Inspect,FEI,美国)进行表征测试。在 15kV 的电压下通过二次电子发射拍摄 100X 和 400X 放大系数的显微图像。

2 结果

2.1 辐照时间对交联反应的影响

紫外光辐照完成后,3min 与 5min 条件下的 PLG9010 交联产物呈现脆性特征,裁剪样条时受外力作用产生裂纹断裂,无法开展拉伸测试。PLG9010 交联产物的力学性能(拉伸强度、杨氏模量以及断裂延伸率)随紫外光辐照时间的增加呈上升趋势。如图 4 所示,10min 辐照时间下,拉伸强度为 57.64MPa,杨氏模量为 3.46GPa,断裂延伸率为 2.00%。20min 辐照时间下,式样的拉伸强度达到 64.60MPa,杨氏模量为 3.67GPa,断裂延伸率为 2.21%。但是 30min 辐照时间下,PLG9010 交联产物样品的拉伸性能有所下降,式样的拉伸强度为 59.36MPa,杨氏模量为 3.41GPa,断裂延伸率为 2.06%。

凝胶含量测试结果如图 5 所示,辐照时间为 3min 与 5min 的交联产物凝胶含量仅为 44.9%与 53.4%。随着辐照时间的增加,交联产物的凝胶含量不断提高。10min 辐照时间下,样品的凝胶含量为 74.5%,20min 辐照时间下,样品的凝胶含量达到 97.5%,但 30min 条件下样品的凝胶含量并未有进一步明显提高,为 98.3%。

2.2 交联型可降解聚合物支架支撑力

图 6 显示,零时刻状态下,交联型 PLG9010 支架的支撑力为 120.64 kPa。在 25℃ 环境下存储 2 个月,支架支撑力下降至 93.19 kPa。从 2 个月时间点开始,支架的支撑力保持稳定水平,25℃ 温度下存储 3 个月,支架的支撑力为 89.28 kPa,25℃ 温度下存储 6 个月,支架的支撑力为 88.65 kPa,表明 3 个月到 6 个月无明显变化。

2.3 降解行为

通过交联型 PLG9010 管材在 37℃ 静态降解系统中的研究发现,如图 7 所示,降解周期 1 到 4 个月时

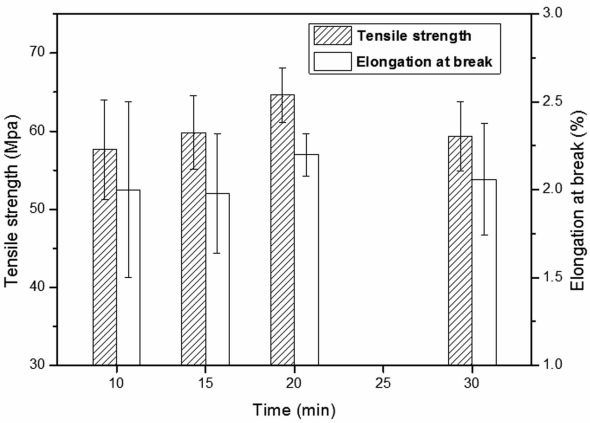


图 4 辐照时间对于交联型 PLG9010 机械性能影响

Figure 4 Tensile properties of crosslinked PLG9010 depending on UV time

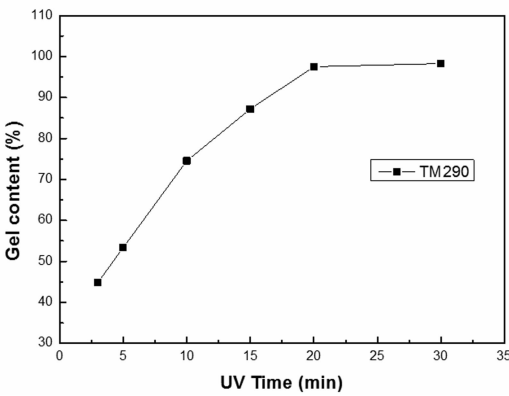


图 5 辐照时间对交联型 PLG9010 凝胶含量的影响

Figure 5 Gel content of crosslinked PLG9010 on different UV time

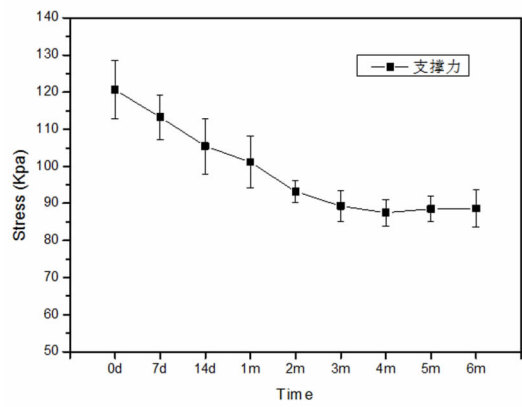


图 6 25℃实时老化径向支撑力

Figure 6 Crush resistance of crosslinked PLG9010 stents for different storage time at 25°C

间内,管材的质量损失与凝胶含量无明显变化。从 5 个月开始,管材的凝胶含量逐渐下降,质量损失逐渐增大。在 11 个月时,管材的质量损失、凝胶含量开始发生显著变化,降解 10 个月时,管材的凝胶含量为 78.18%,质量损失为 16.02%。而 11 个月时的凝胶含量为 58.09%,质量损失为 23.13%。降解 14 个月,管材的凝胶含量仅为 1.89%,质量损失达到 54.22%。

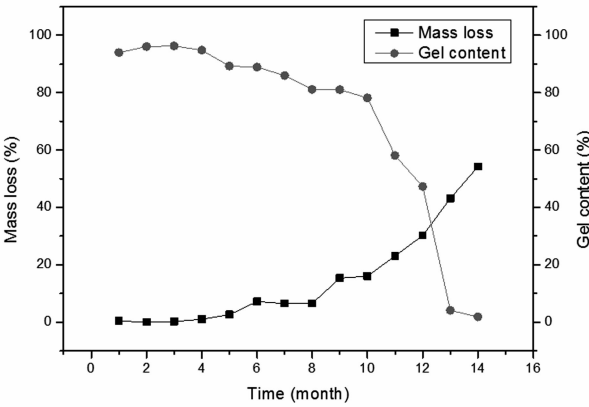


图 7 37℃实时降解交联型 PLG9010 管材质量损失变化

Figure 7 Mass loss and gel content of crosslinked PLG9010 degradation at 37℃

图 8 是交联型 PLG9010 管材在静态降解 37℃ 系统中,降解 2、6、10、14 个月时的扫描电镜图片。从图中可以观察到,在 37℃ 的降解过程中,6 个月开始管材表面和边缘都受到轻微侵蚀,10 个月时,管材在径向方向上出现明显的裂纹,丧失基本的力学机械性能。14 个月时,管材发生崩解,从缓冲液中无法得到完整形貌的管材。

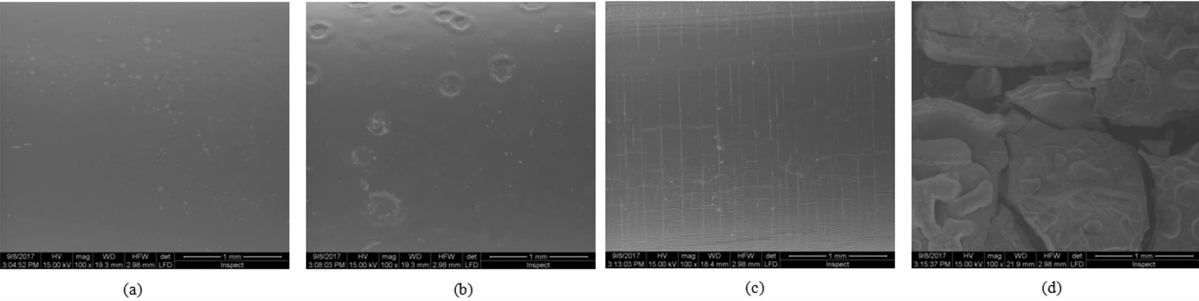


图 8 37℃实时降解交联型 PLG9010 管材表现

(a)~(d) 静态降解系统中 2、6、10、14 个月的降解表现

Figure 8 Surface morphology of crosslinked PLG9010 in static degradation system at 37℃

(a)~(d) Degradation for 2, 6, 10, 14 months in static degradation system

2.4 支架预动物实验研究

支架植入过程中,输送系统顺利到达靶向位置,使用充盈器打压后,根据顺应性数据,9atm 压力下泄压释放支架,支架的贴壁性良好,无需后扩操作,支架释放的准确性和有效性满足使用需求,回撤过程顺滑无明显阻力。输送系统在整个植入过程中,未发生异常出血等问题,器械的可操作性良好。

如图 9 所示,支架植入后,明显观察到支架扩张,血管开通,且未对植入部位的血管造成损伤。术后 2h 时间节点,通过解剖观察,支架在植入部位未发生移位,植入处血管保持畅通。

如图 10 所示,将支架从血管中取出,通过显微镜观察,支架的结构保持完整,无断裂,无明显的塌陷变形。支架表面有压握后扩张的银纹,呈现完全扩张状态。

通过石蜡切片 HE 染色方式进行病理观察,送检血管一段,横断面取材。镜下血管管腔扩张,部分内膜层消失,管腔边缘靠近内膜区域可见支架。400×倍率放大形态下,如图 11(d)所示,支架表面覆有少量血管内皮细胞,中膜平滑肌厚薄不均,外膜结构尚规则,外膜周围结缔组织内可见少量出血。植入部位未有明显的急性血栓情况。

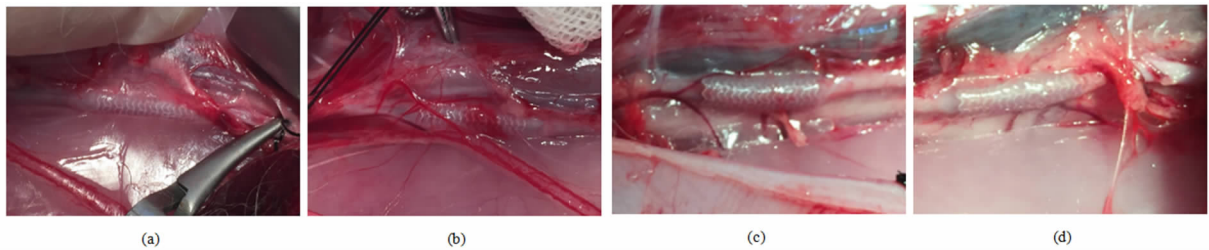


图 9 植入支架的位置,结构完整性及功能性评价
(a)~(d):No. 1~No. 4 支架

Figure 9 Evaluation of location, structural integrity and function after stent insertion
(a)~(d): No. 1~No. 4 stent

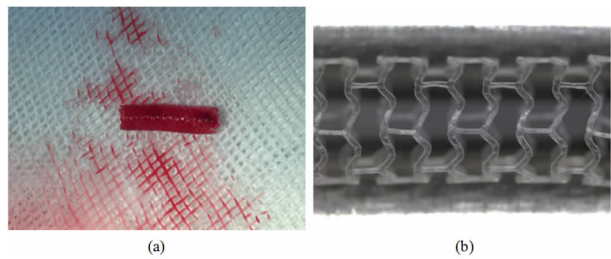


图 10 解剖观察
(a) 血管连接支架形貌,(b) 分离后显微观察

Figure 10 Anatomical observation
(a) morphology of stent with vascular, (b) microscopic observation after separation

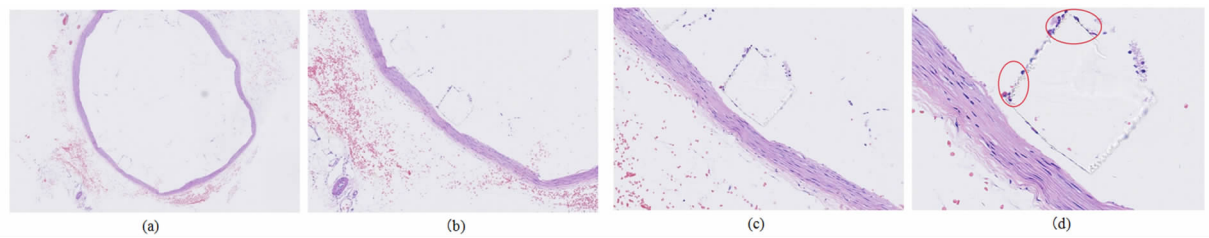


图 11 生物可降解支架(血管)石蜡切片 HE 染色
(a)~(d):4 号样品 40×、100×、200×、400×倍率

Figure 11 HE staining of the abdominal aorta, 2 hours after stent insertion in the normal rabbit
(a)~(d):No. 4 stent 40×, 100×, 200×, 400×

3 讨论

本研究发现相对质量分数 1.0%(wt)光引发剂的引入能够诱导 PLG9010 预聚体的交联反应。随着紫外光照射时间的增加,交联反应所得交联型 PLG9010 样品的力学性能呈上升趋势。辐照时长小于 10min 的交联产物呈现脆性特征表明该时间范围内交联反应不够充分,所得交联产物的机械强度无法满足支架使用需求。而相比较辐照时长 20min 的拉伸性能,30min 条件下交联产物的拉伸强度、杨氏模量以及断裂延伸率均有所下降,可能是由于辐照时间过长导致环境温度超出了交联型 PLG9010 的玻璃化转变温度,释放了通过薄膜压片所制备式样中的内应力,导致材料形变产生缺陷,从而引起力学性能的下降。通过凝胶含量测试所得规律与力学性能一致,表明凝胶含量可从另一侧面反应紫外光交联反应的程度。这与 Dirk 等^[18]研究结果相一致,在惰性气体氮气保护下,光引发剂相对于聚合物的相对质量分数为

1.0%(wt)时,通过氯仿溶液共混的方式能够得到具有高凝胶含量的交联网络结构。紫外光交联反应过后三维网络结构形成,聚合物只可以溶胀而不能溶于氯仿溶液。

聚合物材料性能受温度影响显著。通过 25℃ 存储条件下支架的径向支撑力研究交联型 PLG9010 支架的货架寿命及其长期性能。存储 2 个月交联型 PLG9010 支架的支撑力显著下降,这与聚合物老化过程中应力松弛导致分子链段的滑移、断裂有关。而第 3 个月开始,交联型 PLG9010 支架支撑力下降趋于平缓,说明了材料的应力松弛现象逐渐消失,存储 6 个月时,交联型 PLG9010 支架的径向支撑力为 88.65kPa。

本研究发现,在 37℃ 静态降解系统中,交联型 PLG9010 的凝胶含量为 88.9%。在 14 个月发生崩解,聚合物不具有三维网络结构,转变为小分子。线型左旋聚乳酸具有较高的结晶度,降解速率慢,使得水分子渗透到分子链段中的可能性降低,改变了主体材料的亲水性能,从而使得水解过程变得困难^[19, 20],延缓了可降解支架在体内完全被吸收的周期。Absorb BVS 晚期支架血栓可能与支架主体需要 3 年完全降解有关^[21],其主体材料选用线型聚合物左旋聚乳酸 PLLA,其降解产生的微晶结构分子对血管病变位置局部诱发过激反应,导致炎症的发生,从而引发晚期血栓^[22]。交联型 PLG9010 降解周期短于线型聚合物 PLLA,推测交联型 PLG9010 降解产生的非晶结构分子更易被血管内壁细胞吞噬吸收。

4 结 论

本研究中,通过双官能-羟基酮类光引发剂的引入,我们成功地制备了交联型 PLG9010 支架。三维交联网络结构改善了可降解聚合物的机械性能,并且缩短了降解周期。通过动物实验研究,初步验证了该交联聚内酯材料应用于血管支架的有效性及其可行性。

参考文献:

- [1] Kukreja N, Onuma Y, Daemen J, et al. *Pharmacol Res*, 2008, 57(3): 171~180.
- [2] Simmons A, Padsalgikar A D, Ferris L M, et al. *Biomaterials*, 2008, 29(20): 2987~2995.
- [3] Van Der Giessen W J, Lincoff A M, Schwartz R S, et al. *Circulation*, 1996, 94(7): 1690~1697.
- [4] Mainil-Varlet P, Rahn B, Gogolewski S. *Biomaterials*, 1997, 18(3): 257~266.
- [5] Prokop A, Jubel A, Hahn U, et al. *Biomaterials*, 2005, 26(19): 4129~4138.
- [6] Middleton J C, Tipton A J. *Biomaterials*, 2000, 21(23): 2335~2346.
- [7] Ruef J, Hofmann M, Haase J Ü. *J Interv Cardiol*, 2004, 17(6): 427~435.
- [8] Foin N, Gutiérrez-Chico J L, Nakatani S, et al. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, 7(2): 180~189.
- [9] Kuo C K, Ma P X. *Biomaterials*, 2001, 22(6): 511~521.
- [10] Ko C, Wu C, Huang H, et al. *J Med Biol Eng*, 2007, 27(1): 7.
- [11] 高翠丽,夏延致,纪全. *材料导报*, 2006, 20(F05): 372~374.
- [12] Cauch-Rodriguez J V, Deb S, Smith R. *Biomaterials*, 1996, 17(23): 2259~2264.
- [13] Bryant S J, Nuttelman C R, Anseth K S. *J Biomat Sci-Polym E*, 2000, 11(5): 439~457.
- [14] Nguyen K T, West J L. *Biomaterials*, 2002, 23(22): 4307~4314.
- [15] Storey R F, Warren S C, Allison C J, et al. *Polymer*, 1993, 34(20): 4365~4372.
- [16] Sawhney A S, Pathak C P, Hubbell J A. *Macromolecules*, 1993, 26(4): 581~587.
- [17] Turunen M P K, Korhonen H, Tuominen J, et al. *Polym Int*, 2002, 51(1): 92~100.
- [18] Dirk W G, Hou Q P, Jan F J. *Biomaterials*, 2005, 26: 2795~2802.
- [19] Barbanti S H, Zavaglia C A C, Duek E A R. *Polímeros*, 2005, 15: 13~21.
- [20] Nampoothiri M K, Nair N R, John R P. *Bioresour Technol*, 2010, 101: 8493~8501.
- [21] Appelman Y. *Neth Heart J*, 2015, 23(3): 151~152.
- [22] Ang H Y, Bulluck H, Wong P, et al. *Int J Cardiol*, 2017, 228: 931~939.

Application of Crosslinked Polylactone Stents in Animal Rabbit Model

GAO Chen-guang^{1, 2}, WANG Jin-ye^{1*}, JIANG Hong-yan^{2*}

(1. School of Biomedical Engineering, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China;

2. Shanghai Microport Medical (Group) Co., Ltd., Shanghai 201203, China)

Abstract: In this study, we first used L-Lactide and Glycolide to synthesize the crosslinkable PLG9010 which can undergo crosslinking reaction. The crosslinking reaction was induced by photoinitiator and then the effect of irradiation time on the polymer properties was discussed. We found that the gel content and mechanical properties of crosslinked PLG9010 showed an upward trend with the increase of irradiation time. Under the condition of 1.0% (wt) photoinitiator and 20 minutes irradiation time, the gel content of crosslinked PLG9010 could reach 97.5%. Secondly, we used the femtosecond laser cutting technology to prepare biodegradable scaffolds with the crosslinked PLG9010 tubes and then the crush resistance, degradation behavior and animal experiments are studied. Stored at 25°C for 6 months, the crush resistance of the stents still stays at 88.65kPa. In the static degradation system at 37°C, the gel content of crosslinked PLG9010 still maintains 88.9%. Rabbits were implanted with the PLG9010 scaffolds for the animal experiments. After implanted, expansion was obviously observed and there was no damage at the blood vessels. At 2 hours after operation, there was no shift with the stent at the site of implantation and the vessel kept dilation under the microscopic anatomical observation.

Key words: Biodegradable scaffold; L-Lactide; Glycolide; Animal experiment