

生物可吸收高分子支架的研究进展

赵庆洪^{1*}, 崔淑君¹, 刘 青¹, 徐 坚²

(1. 北京阿迈特医疗器械有限公司, 北京 100085; 2. 中国科学院化学研究所, 北京 100190)

摘要:冠脉介入支架治疗技术发展至今已有 30 余年, 从裸金属支架发展到药物洗脱支架乃至今天新兴的生物可吸收支架, 不断的推动着冠心病介入治疗向前进步。生物可吸收支架的理念是治疗后无异物留体内。总的来讲, 支架开通并保持狭窄或堵塞血管畅通的使命在血管修复后即完成, 此后最理想的状态便是支架也随之消失。生物可吸收高分子支架(Bioresorbable Polymeric Scaffold, BRPS)由于使用的材料不仅可以人为地设计和改性, 而且是药物的良好载体, 因此成为该领域研究的热点。本文从材料、结构设计、加工工艺等方面介绍了 BRPS 的研究进展, 重点讨论了激光切割和 3D 打印制备 BRPS 的两种方法, 以及 BRPS 的降解性能及要求, 最后对 BRPS 面临的挑战及发展方向做了展望。

关键词:生物可吸收支架; 可降解高分子材料; 结构; 工艺; 降解动力学

引言

支架是多孔的管状结构体, 其作用是开通并保持狭窄或堵塞血管的畅通, 并防止再狭窄。球扩型支架通常被预压缩在球囊导管上, 沿着导引导丝被输送到病变部位, 通过向球囊内注射液体加压使其膨胀, 从而给支架一个径向的扩张压力, 支架产生塑性形变而扩张到与正常血管匹配的尺寸。支架的径向扩张会将狭窄的斑块挤压在血管壁上, 从而血流的障碍被移除。之后, 球囊被泄压并回撤出体外, 由于支架产生的是塑性形变, 因而在外力移除后, 不会回缩到原来的尺寸, 并保持贴壁, 因此, 管腔的通畅得以维持。由于支架本身具有一定的径向支撑力及抗疲劳强度, 在一定时期内能够持续撑在狭窄部位并保持足够的内腔尺寸, 从而达到重新建立血流的目的^[1]。

自从 1986 年第一次以植入裸金属支架(bare-metal stent, BMS)的方式治疗冠心病以来^[2], 使用支架术已经成为一种非常有效的矫正或补偿冠动脉缺血的策略。但是支架植入可增加血管损伤的风险, 损伤修复过程中内膜容易过度增生, 早期支架内血栓形成(stent thrombosis, ST)和支架内再狭窄(in-stent restenosis, ISR)率较高^[3]。这促使人们在支架上通过覆载抗细胞增殖药物来解决这一风险, 也就是药物洗脱支架(drug-eluting stent, DES), 然而 DES 在抑制内膜过度增生的同时也导致内皮细胞结构和功能受损, 延迟了内皮愈合, 使得倾向形成新生动脉粥样硬化^[4], 而新生动脉粥样硬化会有导致晚期 ST 及晚期 ISR 的风险^[5]。而且, DES 的药物释放完以后与 BMS 一样, 在后期也会在植入段留下金属网, 像牢笼一样束缚着血管壁, 血管永远无法恢复到具备收缩舒张功能的天然生理结构, 导致该段血管更脆弱, 功能减弱, 临床研究表明, DES 植入后 1~5 年内植物部位还会持续发生 ST^[6], 需要进一步进行血运重建, 处理起来非常棘手, 往往采取球囊扩张的方法, 否则需要支架内套支架的姑息治疗^[7]。

因此, 支架的使命只是在血管修复之前, 一旦修复完成, 最好的状态便是支架也消失掉。于是“生物可吸收支架(bioresorbable stent, BRS)”的概念被提出来。BRS 由生物可降解材料制成, 植入早期对病变段提供足以维持血管通畅的机械支撑, 随着病变的愈合, 支架逐渐降解并通过新陈代谢排出体外, 血管

10.14028/j.cnki.1003-3726.2017.11.002

收稿:2017-01-03;修回:2017-08-08;

作者简介:赵庆洪,博士,首席科学家,从事生物材料及医疗器械方面的研究;

* 通讯联系人, E-mail: qhzhao@ametcorp.com.

得以重获自由。这一独特的性能允许血管生理功能和完整结构的恢复,不妨碍再次血运重建,解除了病人的担忧。自从上世纪 80 年代美国杜克大学开始研发 BRS 以来,BRS 已成为该领域研发的主流及未来血管支架市场的核心竞争产品^[8,9]。

BRS 主要有两大类,一类是以 Mg、Fe 合金为主的生物可吸收金属支架,一类是以聚乳酸等生物可降解高分子为主的生物可吸收高分子支架^[10,11]。相对于高分子支架,可吸收金属支架的力学性能较好,但是降解周期窗口比较狭窄,比如,镁合金一般在 3 个月以内就降解了,而铁合金的降解时间一般超过 2 年。但是支架的预期作用时间要根据病变组织的修复周期来确定。对于冠心病,可能需要几个月到几年,通常情况下,需要 6 个月到 2 年不等。因此,Mg、Fe 支架具有良好支撑力,但是时间比较难以满足临床需求,而且金属的核磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)兼容性较差,容易产生伪影^[12,13]。目前只有 Biotronik 的镁合金支架进入临床研究,Lifetech、Medtronic 等的铁合金支架目前处于设计开发阶段^[14~16]。

生物可降解高分子材料由于可以根据需要人为地进行设计来调节其降解周期,从而使得生物可吸收高分子支架(bioresorbable polymeric scaffold, BRPS)具有更大的吸引力。同时,发展到载药支架以后,支架不再只是一个物理支撑的治疗手段,通过携载药物,可以直接将药物释放在需要的部位,大大减少患者的用药剂量,从而降低药物的副作用,更加符合精准医疗的理念。而且,相对于金属材料,高分子聚合物是药物的良好载体,不仅可以直接涂覆在其表面进行短期释放,还可以通过将药物与高聚物混合制备支架的方式,实现长期的释放。因此,各大公司及科研机构目前都争先恐后地进行 BRPS 的研发。Abbott 的聚乳酸支架 Absorb 已经在 2016 年 7 月 5 日获得 FDA 的上市批准。目前在全球范围内已经有超过 60000 枚 Absorb 被植入患者体内^[17]。但是,相对于金属材料,高聚物的力学性能往往较弱。因此,为了获得能够满足临床需求的 BRPS,需要选择合适的原料,同时,根据预期用途和使用部位进行产品的结构设计,并通过优化结构及工艺来改善其本身材料性能的缺陷。因此,对于 BRPS 来说,材料的选择、结构的设计以及制造工艺都是研发过程中的关键环节,对最终产品功能的实现都至关重要。

1 BRPS 的要求及实现策略

为了实现支架的功能,BRPS 需要具备输送、部署及治疗时需要具备的性能。这就要求 BRPS 具备一定的物理、化学、生物特性以及降解特性^[18]。

其中的物理性能包括:(1)足够的径向支撑力以对抗血管壁的压力,血管壁的压力有可能会对支架产生向管腔内的回缩,导致管腔狭窄,因此,支架的径向强度必须要足够大;(2)一旦扩张,在其整个服务期内,即使受到周围各种力的作用,仍需要保持其尺寸和形状,因此支架必须具备最小的急性和慢性回缩;(3)由于血流的搏动,血管壁对支架的径向压力具有周期性,因此,支架还要具备足够的抗疲劳强度去对抗周期性的负担;(4)支架还需具备足够的径向灵活性,能够压握及扩张;具备足够的轴向灵活性,能够在迂曲的血管中输送并固定;(5)支架的网孔不能太稀疏,用以防止斑块脱落,但是也不能太密防止对可能的分支血流影响过大或者影响分支血流的介入治疗;(6)需要具备一定的可视性以便于植入操作;(7)支架轮廓要足够小,可以在输送时顺利通过病变以及减小对血流的阻断作用。

其中的化学、生物性能主要是要求支架中无有害物质残留,或者残留量要在机体可接受的范围内,以确保支架不与生物组织发生不良的生物反应,其中的降解性能则要求支架在降解过程中的力学性能要能够与血管修复过程相匹配,而且降解产物也要具备良好的生物相容性,降解过程中不能产生大的碎片或颗粒物,最后支架要能够完全降解并被代谢掉。

此外,如果 BRPS 载药,那么对药物的释放周期也有一定的要求,理想的情况是在炎症反应过程中释放,直至血管内膜修复后释放完。因此,药物涂层也需要具备支架输送、部署及治疗时需要具备的性能,比如,在支架压缩、扩张过程中不能破裂、脱落等,药膜的降解周期要与药物释放周期匹配,降解产物也要

不与组织发生不良反应。

由于 BRPS 属于Ⅲ类无菌植入类器械,因此,还要求能够适应灭菌(比如,射线辐照)以及储存、运输的要求。为了满足上述要求,就需要从原料的选择开始,并通过结构设计及生产制造工艺,来获得能够应用于临床的 BRPS。

1.1 BRPS 的材料

BRPS 的材料主要涉及三部分:用于支架体的高聚物、用作药物缓释载体的聚合物以及降低炎症反应的药物。

用于支架的聚合物要求既能够完全生物降解又不与生物组织发生不良反应,同时还要具备一定的物理性能,比如支架体对力学强度、韧性要求较高,药物缓释载体要求有一定的黏性,药膜最好具备防止血栓形成并促进支架内皮化的功能。聚合物的性能由重均分子量(weight average molecular weight, M_w)、数均分子量(number average molecular weight, M_n)、分子量分布(poly dispersity index, PDI)、玻璃化转变温度(glass transition temperature, T_g)、熔融温度(melting temperature, T_m)、结晶度(crystallinity, X_c)、分子结构以及空间异构体等因素决定。

与金属支架相比,聚合物支架有几个主要的挑战:(1)质量密度较小,模量低,因此,力学强度较小,容易导致机械支撑力不足以及向管腔内部的弹性回缩;(2)在体内环境下,较脆,容易碎断。尤其是当材料的 T_g 高于体温时,材料会表现出不发生或发生较小的塑性形变而直接碎断。因此,如果采用这种材料制备支架,支架就不会具有足够的韧性,尤其是支架需要压握、输送、扩张,对这种性能的要求会更高;(3)热-力容易引起聚合物的分子链运动、取向,长时间作用会导致材料发生不可逆的变形、变脆等。因此,蠕变、应变松弛、物理老化过程会导致 BRPS 的强度、韧性以及弹性降低,进而会导致支架失败或者涂层失败。

鉴于上述因素,在选择材料时,需要选择分子结构相对稳定的高聚物;但是又要求聚合物能够降解,因此,需要分子结构中具有不稳定的化学键。而这两者往往是矛盾的,所以,要根据实际需要,平衡两者的关系。由于是在血管环境中,降解过程往往是水解,所以在选择材料时,从一级化学结构来讲,既要有疏水的基团(比如甲基),又要有水分子易攻击的基团(比如酯键),从微晶结构来讲,既要有结晶区(不利于水分子渗入),又要有无定形区(水分子容易渗入而发生水解)。目前,可用的材料有聚羟基乙酸(PGA)、左旋聚乳酸(PLLA)、右旋聚乳酸(PDLA)、聚己内酯(PCL)等,这些材料的降解产物是已经得到验证了的无细胞毒及生物相容性良好的材料^[19~22]。

其中,PLLA 的力学强度较高,力学强度维持时间也较长,目前进入临床研究的 BRPS 基本都采用 PLLA 作为支架体材料,无定形的消旋聚乳酸(PDLLA)多被用作药物缓释载体^[23,24]。但是 PLLA 也存在很多问题,有研究表明,其降解过程中分裂残留的结晶碎片,有可能会诱发非感染性炎症反应^[25]。可以通过共聚、共混来弥补 PLLA 材料的缺陷,如低左旋度聚丙交酯(L-PLLA)、聚乙丙交酯(PGLA)、丙交酯-己内酯共聚物(PLC)、无定形纳米磷酸钙与 PLLA 的共混物^[26~28]。或者直接采用其它生物可降解材料,如 Reva 公司采用酪氨酸衍生的聚碳酸酯制备的支架已进入临床研究,Dutta 使用聚酸酐、聚原酸酯制备支架,还有报道使用 PHA 家族中的材料制备支架等^[29~31]。而 Wang 等通过在 PLLA 中加入不同含量的 LLA 单体来改变材料的降解行为^[32]。但是,到目前为止,还没有一种很完美的生物可降解聚合物,因此,在材料方面,仍然有很大的改善空间。

目前常用的药物以抗细胞增殖药物为主,如雷帕霉素及其衍生物、紫杉醇类,但是这些药物抑制了平滑肌细胞的过度增殖,同时也不可避免地延迟了血管内皮的修复,这被认为是 ST 形成的主要原因。Bräsen 等发现细胞外超氧化物歧化酶能促进内皮的修复并抑制 ISR;Kakade 等发现 Vc 能够抑制平滑肌细胞的增殖,而同时能够促进内皮细胞的增殖^[33~35]。然而临床研究中,未见 Vc 洗脱的 BRPS,基本都采用雷帕霉素或者其衍生物进行洗脱,OrbusNeich 公司研制的支架采用 sirolimus/CD34 进行洗脱,CD34 可以起到捕获内皮细胞的作用^[36]。

未来,需要通过更多的研究去弄清楚血管的修复机理以及材料、药物等介导的内皮细胞、平滑肌细胞的细胞活动等。

1.2 BRPS 的结构

为了达到预期的安全性、有效性,支架需要设计成多孔的管状结构,以满足支架的贴壁能力、支撑能力以及快速内皮化能力。因而,支架的花样结构在支架的行为表现中起了很大的作用^[37~39],尤其是在支架压缩、输送、扩张过程中,不同的花样结构在压握时的弹性回缩率、轴向伸长率、弯曲过程中支架梁的应力等差别很大。而支架的花样结构通常由支架梁、支架梁之间的连接桥以特定的走行方式组合出来。因此,对于高分子材料来说,在同种原料、同样工艺的前提下,支架梁的走行、密度以及连接桥的走行、密度决定了支架结构的力学表现。比如,弧线走行支架梁更容易压握并保持扩张后的完整性,而直线走行的支架梁在支架形变过程中由于应力集中更容易断裂。连接桥密度较大的支架径向支撑力较大,但是灵活性更差。第一代 Absorb(Absorb 1.0)采用“反向 zigzag+并桥”结构。第二代 Absorb(Absorb 1.1)采用“平行 zigzag+并桥”结构,与 Absorb 1.0 相比,孔径更加均一,应力更加分散,如图 1 和 2 所示,临床结果也相对更理想^[40,41]。相关的例子在 Reva 公司的第一代“Slide&Lock”支架以及第二代具有均匀“环-桥”结构的 Phantom 支架中也有体现^[42]。

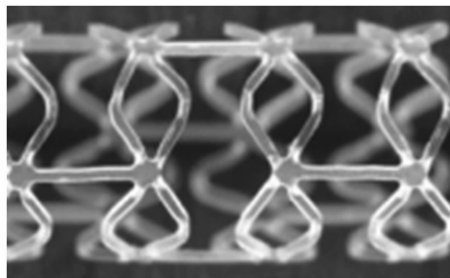


图 1 Absorb 1.0 实物图

Figure 1 Absorb 1.0 scaffold image

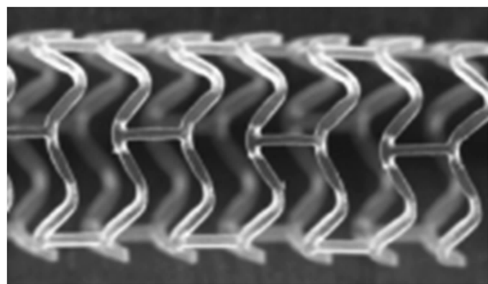


图 2 Absorb 1.1 实物图

Figure 2 Absorb 1.0 scaffold image

对于 BRPS 来说,由于材料的质量密度较小,导致其径向强度和模量相对较低,植入后在周期性的血管壁压力下容易产生回缩,目前 BRPS 总是通过增加支架杆厚度来补偿。支架植入过程中对血管会造成一定程度的损伤,血管壁的损伤会导致内皮化的延迟及再狭窄,而支架杆的厚度在支架对血管壁是否能造成损伤方面有很大关系。增加支架杆的厚度就增大了支架的整体尺寸,在植入过程中容易对血管壁造成损伤,同时还降低了支架的灵活性,减弱了在迂曲复杂血管中的使用性能。Kastrati 等在 ISAR-STEREO 研究中发现:两组患者分别植入不同厚度的支架,支架杆比较薄的一组,造影狭窄率为 15.0%,而支架杆比较厚的一组为 25.8%,临床再狭窄率前者为 8.6%,而后者为 13.8%。以上发现在 ISAR-STEREO-2 研究中进一步得到验证,植入比较薄的支架,患者造影再狭窄率为 17.9%,而对比组为 31.4%,靶血管血运重建率分别是 12.3%和 21.9%。因此,可以得出结论,支架杆越薄,在支架植入术中,造影再狭窄及临床再狭窄事故发生率越低^[43,44]。

所以,在进行 BRPS 结构设计时,尽量降低支架杆的厚度,但同时还要保证其力学强度,因此,需要通过优化支架梁、连接桥的走行来弥补材料的缺陷。可以使用计算模型(如有限元)研究支架结构参数对支架力学性能的影响,优化结构,从而优化支架与血管壁之间的相互作用^[45,46]。

1.3 BRPS 的加工工艺

部分结晶的聚合物通常不具有足够的强度和断裂韧性去提供充分而且安全的血管治疗。通过在加工过程中使用特殊的方法可以增加聚合物的强度及断裂韧性,以改善最终支架的强度及断裂韧性。比如,通过径向轴向的诱导分子链取向,以及改变聚合物的结晶度和晶粒尺寸、微晶分布等都可以改善聚合物的强度及韧性。在加工过程中,受力各向同性时制备的支架要比受力各向异性时制备的支架力学强度

要好很多。因此,工艺是 BRPS 研发过程中非常关键的环节。

目前,BRPS 的制备方法主要有两种:激光切割(如图 3 所示)和 3D 打印(如图 4 所示),以激光切割技术为主。二者的原理正好相反,前者是减材制造,最大的缺点是 90%的原料被浪费掉;后者是增材制造,最大的缺点是材料难以实现分子链取向,导致制备出的支架力学性能较差。但是 2016 年 8 月在罗马召开的欧洲心脏大会上^[47],来自北京大学第一医院霍勇、陈明教授团队的郑博教授做了关于 3D 精密快速制造可降解血管支架的动物体内研究结果,与传统 3D 打印不同的是,该技术采用四轴快速成型系统制备支架,3 个月的管腔丢失与 DES 没有差别($0.82\pm0.13\text{mm}$ vs. $0.89\pm0.35\text{mm}$, $p=0.543$),6 个月的管腔丢失小于 DES($0.68\pm0.48\text{mm}$ vs. $0.78\pm0.20\text{mm}$, $p=0.507$),证明了该技术的优势。该研究首次将 3D 打印与 BRPS 结合起来,优良的体内研究结果为 3D 打印用于 BRPS 领域带来了很大的希望。

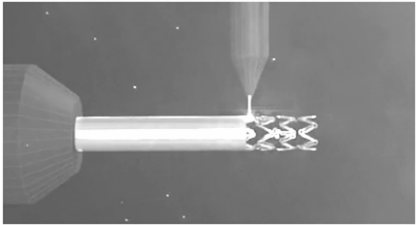


图 3 激光切割制备 BRPS

Figure 3 Laser cutting preparation of BRPS

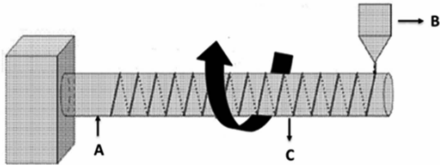


图 4 3D 打印 BRPS 加工原理图

A: 支架缠绕夹具、B: 喷头、C: 支架加工区域

Figure 4 3D printing scheme of BRPS

A: fiber winding fixture, B: nozzle, C: BRPS forming area

对于激光切割技术,为了改善生物可降解高聚物的力学强度,通常是通过在高于聚合物 T_g 的温度下挤出出的聚合物管子进行拉伸吹塑,高聚物在热-力作用下,分子链重新排列,并在一个方向上取向,于是强度韧性会大大增强^[48~50]。这也直接影响到支架的临床效果,相关例子也在 Absorb 1.0 和 Absorb 1.1 中得到体现,与 Absorb 1.0 相比,除了结构的改进外,Absorb 1.1 在加工过程中还使用了特殊工艺提高聚合物的径向支撑力及抗疲劳性^[51,52],临床研究显示,支架的晚期管腔丢失得到很大改善^[53~56]。

2 代表性 BRPS 及其体内研究结果

Absorb 支架杆厚度为 $150\mu\text{m}$,与 DES,如 Xience V ($81\mu\text{m}$)、Endeavor($91\mu\text{m}$)相比,还有很大的差距。而 BRPS 的厚度直接影响到支架的输送性能及治疗效果,所以,BRPS 支架杆较厚的问题仍然是该领域需要克服的挑战,从国际经导管心血管内科会议(Transcatheter Cardiovascular Therapeutics, TCT)上可以看出,研制更薄的第二代 BRPS 是该领域的必然趋势。

2.1 MeRes100

MeRes100 是 Meril LIFE SCIENCES 公司开发的 BRPS,支架杆厚度为 $100\mu\text{m}$ 。结构如图 5 所示。支架杆采用正弦曲线,通过连接桥形成“闭环 & 开环”的混合网孔结构,该结构提高了支架的灵活性,便于在迂曲的血管中输送,同时,也不影响分支血管的血流或介入治疗。通过调节网孔之间在轴向方向上的连接桥的数量,可以调整支架的径向支撑力。支架使用的原料是 M_w 为 59 万~62 万, M_n 为 35 万~37 万,结晶度 7%~12%的 PLLA。其加工过程,首先是挤出比较细的 PLLA 管子;然后在 75°C 左右条件下,轴向拉伸和径向方向上惰性气体分阶段吹塑,达到指定的尺寸后, 105°C 条件下加热 2 min,然后迅速冷却到 20°C ,获得分子链重新取向,结晶度也改变了的 PLLA 管子;激光电子束在处理后的 PLLA 管上切割出如图 5 结构的支架;再在支架两端分别镶嵌 3 个显影标记使支架在 X 光下可见,方便植入及后期检查;之后对支架进行 105°C 左右退火处理 3~4 h,目的是让支架重结晶,增加支架力学强度;清洗支架表面,使得表面更光滑;PDLLA 与抗增殖药物按照 1:1 的质量比进行喷药;在 $25^\circ\text{C}\sim40^\circ\text{C}$ 条件下分阶段将支架压握在球囊导管上;在 $15^\circ\text{C}\sim25^\circ\text{C}$ 条件下采用 6~10kGy 的电子束剂量对支架系统进行辐照灭

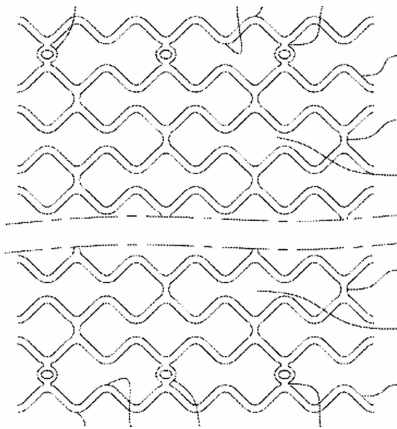


图 5 MeRes100 结构图

Figure 5 MeRes100 scaffold design illustration

菌,最终得到的支架径向力可以达到 $20\text{N}^{[57]}$ 。

TCT2016 上,该支架的临床试验 6 个月随访结果未见 MACE(主要心脏不良事件)或 ST。量化冠状动脉造影(Quantitative Coronary Angiography, QCA)显示,支架内参考血管直径及支架内最小管腔直径分别为 $3.06 \pm 0.39\text{mm}$ 和 $2.67 \pm 0.40\text{mm}$;6 个月时支架内管腔丢失为 $0.15 \pm 0.23\text{mm}$;光学相干断层扫描(Optical Coherence Tomography, OCT)分析可见置入 6 个月时支架覆盖率达 99.3% 。该支架的性能会在进一步的随机对照临床试验中被验证。

2.2 Firesorb

Firesorb(火鸢)是 MicroPort 公司开发的 PLLA 基 sirolimus 洗脱支架。该支架沿用了 Firehawk 靶向药物洗脱支架的单面凹槽载药设计工艺,提高了药物使用率,降低了药物对内皮细胞抑制作用,缩短患者双联抗血小板服用时间。

支架同样采用激光切割工艺制备(见图 3),花样结构如图 6 所示,支架杆厚度可以达到 $100 \sim 125\mu\text{m}$,较薄的支架厚度有可能降低交叉剖面,缩短降解时间,降低血栓形成的风险,径向支撑力与金属支架相当^[58]。EuroPCR(The Paris Course on Revascularization)2016 上,该动物实验 28 天的内皮化愈合情况理想。该支架的安全有效性需要在临床试验中来确认。TCT2016 上,FiresorbTM(火鸢)首次用于人体(First-in-Man, FIM)治疗冠心病安全性和可行性的前瞻性、单组观察临床试验 FUTURE-I 显示 1 个月时无死亡事件,血运重建率 2.2% ,6 个月时没有发生其它不良事件。该支架的安全有效性将在 FUTURE-II 随机对照试验中进一步验证。

2.3 Mirage

Mirage 是一款由 PLLA 单丝螺旋缠绕在 3 个骨架上而成的支架,表面涂覆有 PLLA 缓释的 sirolimus,在支架两端和中部共有 3 处显影标记。支架杆厚度有两种:直径 $\leq 3\text{mm}$ 时, $125\mu\text{m}$;直径 $> 3.5\text{mm}$ 时, $150\mu\text{m}$ 。与 Absorb 相比,该支架杆横截面为圆形,减少了对血流的干扰及对血管内皮的剪切,并且降低了支架的降解时间,14 个月左右可以被完全吸收。

首次人体内试验对比了 Mirage 和 Absorb,结果显示两款支架的急性回缩(7.1% vs. 7.0%),6、12 个月管腔丢失为($0.33 \pm 0.41\text{mm}$ vs. $0.29 \pm 0.42\text{mm}$; $0.48 \pm 0.49\text{mm}$ vs. $0.39 \pm 0.44\text{mm}$),该支架的临床效果会在后续的试验中被验证^[59,60]。

2.4 AMsorbTM

AMsorbTM是首次采用 3D 精密快速制造技术制备的一款 BRPS,与传统 3D 打印不同的是,该技术采用特殊的四轴快速成型系统(见图 4),同时该支架采用特殊的螺旋闭环设计(见图 7),允许高分子纤维在高温下连续缠绕取向,克服了传统 3D 打印叠层间有缺陷和各向异性的非连续问题,保证了支架的力学

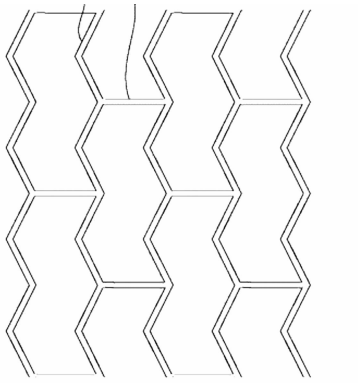


图 6 Firesorb 结构图
Figure 6 Firesorb scaffold design illustration

性能。同时通过改变螺旋交叉处的夹角,支架的径向支撑强度及压缩、扩张过程中的短缩率可以得到优化^[61,62]。同时,与其它具有连接单元与圆柱环单元组成的支架结构相比,该结构中所有元素都可以用于承载和支撑血管壁,使支架不仅拥有优秀的灵活性以便于在迂曲复杂的血管中输送,同时在表面覆盖率比较低的情况下还能保持充分的支撑。

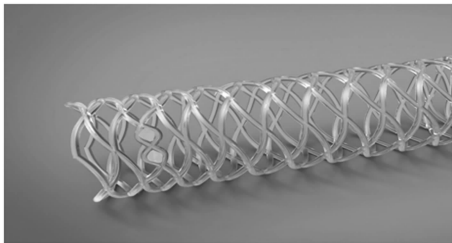


图 7 AMsorb™实物图
Figure 7 AMsorb™ scaffold image

与激光切割技术制备的支架相比,该工艺允许制备出横截面为圆形或者椭圆形的支架杆,如图 8 所示,AMsorb™的圆形(直径 0.14mm)截面积约为 0.015mm²,比雅培 Absorb 矩形截面(0.2mm×0.15mm=0.03mm²)减少了 50%。理论上讲,圆形截面的支架杆对血流动力场干扰较小可减小血栓形成,并且便于新增内膜覆盖和内皮化。如图 9 中 28 天的 OCT 对比效果,从中可以明显比较出支架杆对血管壁的影响。AMsorb™的动物体内 6 个月显示管腔丢失、新生内膜增生情况都与 DES 相当,也证明了该结构的优势^[47]。

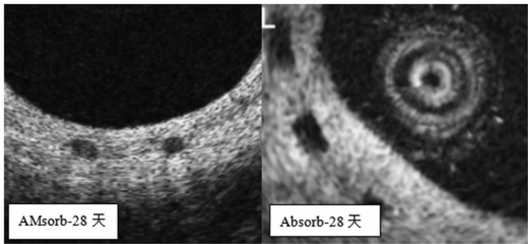
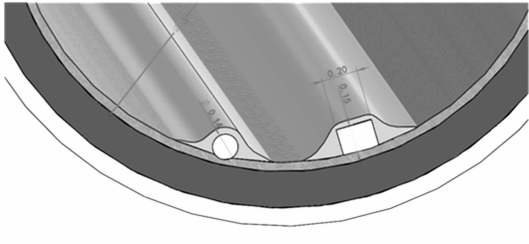


图 8 AMsorb™(左)与雅培 Absorb(右) 支架杆的截面形状与截面积对比,以及对内皮化影响示意图
Figure 8 Comparison of the strut cross-sectional shapes and areas between AMsorb™(left) and Abbott Absorb (right), and the effect on endothelialization

图 9 AMsorb™(左)与雅培 Absorb(右) 的 28 天 OCT 对比结果
Figure 9 Comparison of 28-day strut OCT images of AMsorb™(left) and Abbott Absorb (right)

3 BRPS 的降解性能

可降解是 BRPS 区别于传统金属支架的特征,而聚合物的降解具有时间依赖性,尤其是其分子量、力学性能、质量都会随着植入时间的延长而改变。

而对于 PLA 之类的脂肪族聚酯来说,水分子渗透并攻击其主链上的酯基而使其断链是其主要降解方式,降解过程中产生的羧酸如果不能及时从材料中清除,就会导致局部 pH 下降,而 pH 的降低又进一步促进了水解反应的发生,研究表明这种“自催化”现象在材料厚度超过 $10\sim 50\mu\text{m}$ 的情况下是难以避免的^[63]。所以,降解过程往往是先发生分子量的下降,而后出现质量丢失,分子量下降到一定程度,材料力学性能消失,在外力的作用下出现瓦解,进而出现降解碎片,于是聚合物质量出现快速的损失。

对于 BRPS 来说,支架杆越厚,自催化现象越明显。降解过程中,由于材料分子量的下降,支架径向强度也会下降,慢慢地,支架就不能够支撑血管壁,但是血管上周期性的压力是一直存在的,因此,支架就会出现不可逆的变形,比如断裂。所以,BRPS 的治疗也具有时间依赖性,BRPS 的降解行为与植入后的行为表现息息相关。

支架的首要临床需求就是要能够提供足够的机械支撑以保持管腔通畅并维持血管直径正常的尺寸,在血管修复这段时间内,支架表面将被新生内膜覆盖和包埋,同时保持圆形的腔,使血管塑造成支架支撑开的内径尺寸。最重要的是支架的降解和解体过程需发生在所包埋的血管壁内,这样当支架的径向强度减弱时,支架承载的压力就从支架慢慢转移到修复中的血管壁。然后支架消失,使得血管生理结构和功能恢复,最终留下一个自然的血管。

PLLA 体外降解时间长达 3 年^[64],体内降解时间会根据不同的动物模型而短一点,对于一个特定的 PLLA 支架,其具有特定的分子量,因而也就有特定的机械性能。正如上面所述,机械性能的时间依赖性对于疾病的治疗是非常重要的,而 PLLA 的降解动力学不一定符合某种病变程度的要求,比如,对于冠心病,往往需要 1 年左右的时间;对于外周血管疾病,可能需要 1.5 年左右的时间;对于其它需要支架治疗的疾病,还有可能只需要不到 1 年的时间。冠脉支架的径向支撑需要维持 1 到 6 个月^[13],径向强度至少要保持 1 个月以防止出现负性重塑,物理完整性(不出现明显的断裂)至少要保持 2 到 4 个月。理想的状态是,支架能够适应特定的临床要求,因此,根据临床需要进行人为的设计,调整支架的降解动力学是一项非常有意义的工作。

由于生物材料的降解比较复杂,为了便于量化,通常只考虑分子量的变化。对于脂肪族聚酯,有一个降解模型 $M_n(t) = M_n(0)\exp(-Kt)$,即分子量关于时间 t 的指数函数,其中 $M_n(t)$ 表示植入后某个时间点的数均分子量, $M_n(0)$ 表示植入即刻的数均分子量, K 代表水解速率常数。将该方程转换成 $\ln[M_n(t)/M_n(0)] = -Kt$ 可以得到 $\ln[M_n(t)/M_n(0)]$ 关于 t 的直线函数,直线的斜率即为 K 值^[65~67]。

根据 Absorb 的降解过程绘制曲线,得到 $K = 0.15$ ^[68]。值得注意的是支架材料或者是降解产物的存在,会引起周围组织增生等炎症反应,这是导致再狭窄的一个重要因素。

所以临床需求结束时,支架最好能够从植入部位完全消失,同时支架在消失之前,还要满足动态的力学性能要求。比如,径向支撑力保持的时间至少要能够维持管腔通畅所需的最短时间,对于冠脉支架,我们调整了降解动力曲线,如图 10 所示, $K = 0.3$ 。支架在 1 年左右的时间完全降解,这样就避免了材料对组织的刺激而引起的炎症反应。

4 结论及展望

BRPS 改善的空间仍然很大,为了制备出具有良好力学性能同时支架杆足够薄的支架,在材料选择、支架结构的设计以及制造加工过程等方面仍然有很多的工作要做。无论是激光切割还是 3D 打印技术制备出的支架,都需要压握在球囊导管上,最后还要灭菌,所有这些步骤都会涉及到热作用及力作用,而

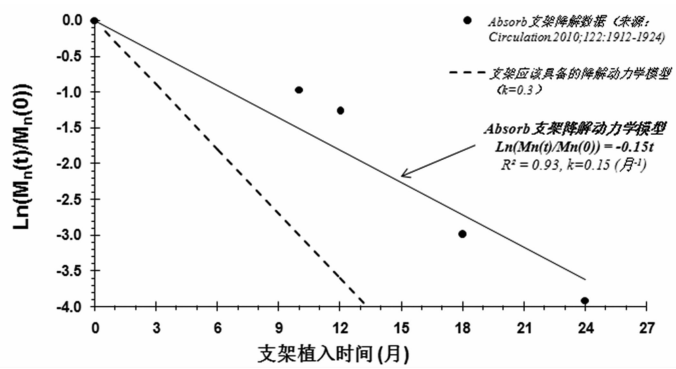


图 10 全降解冠脉支架降解动力学图解,实线图是根据雅培 Absorb 的降解过程中分子量变化(图中黑点所示)绘制出的曲线,虚线是根据临床需要调整后的降解动力函数。

Figure 10 Shows the degradation kinetic curves of the biodegradable coronary stents.

The solid line is a curve drawn from the molecular weight changes (shown in the black dots) during the degradation process of Abbott Absorb. The dotted line is a proposed kinetic function of stent biodegradation based on the clinical need

热-力对高分子材料的分子量、分子链取向及微晶结构分布有很大的影响,而材料的微晶结构直接影响材料的宏观表现,最终对支架的使用性能产生很大的影响。同时,高分子材料的结晶度与降解速率也有很大关系,无定形区相对于结晶区降解较快,但是力学性能相对较弱,因此,在支架加工过程中如何实现这两者的平衡,达到既拥有理想的力学性能,同时降解性能也能满足机体的需求是很重要的。

材料对 BRPS 来说仍然是根本问题,由于高分子材料的特点,通过支架结构及工艺对其改性还是比较有限的,所以,未来需要材料学家合成出更加理想的生物材料。目前,大部分生物材料还不能够满足降解动力学的要求,其次,对于不同的植入部位以及病情不一样的患者对降解动力学的要求也是不一样的。这是因为,支架不仅用于冠脉狭窄,还被用于外周血管狭窄以及其它管腔类组织(比如胆道、食道、气管、尿道等)的治疗,儿童、高龄老人等对支架的降解要求也都有可能不一样。

为了提高支架的安全有效性,设计与血管形态完全一样的支架有可能会更有效果,比如变径支架或者个性化支架,而这种支架使用 3D 打印技术可能更容易实现^[69]。随着技术的发展,未来 BRPS 会做的更加精致,支架杆更薄,力学性能更良好,降解动力学更加满足临床需求,规格尺寸更多样化,从而拓宽生物可吸收支架在临床医学的使用范围。

参考文献：

[1] Kuehlein G, Poersch F, Unger F. DE 10144144 A1. 2002-07-11.

[2] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L. N Engl J Med, 1987, 316:701~706.

[3] Farb A, Sangiorgi G, Carter A J, Walley V M, Edwards WD, Schwartz RS, Virmani R. Circulation,1999,99; 44~52.

[4] Byrne R A, Joner M, Kastrati A. Eur Heart J,2015,36(47):3320~3331.

[5] Nakazawa G, Otsuka F, Nakano M, Vorpahl M, Yazdani S K, Ladich E, Kolodgie F D, Finn A V, Virmani R. J Am Coll Cardiol, 2011,57(11):1314~1322.

[6] Kimura T, Morimoto T, Nakagawa Y, Kawai K, Miyazaki S, Muramatsu T, Shiode N, Namura M, Sone T, Oshima S, Nishikawa H, Hiasa Y, Hayashi Y, Nobuyoshi M, Mitudo K. Circulation,2012,125:584~591.

[7] Daemen J, Boersma E, Flather M, Booth J, Stables R, Rodriguez A, Rodriguez-Granillo G, Hueb W A, Lemos P A, Serruys P W. Circulation,2008,118:1146~1154.

[8] Gammon R S, Chapman G D, Agrawal G M, Bauman R P, Phillips H R, Clark H G, Stack R S. JACC,1991, 17(2):A235.

[9] Ramadugu P, Alikatte K L, Dhudipala N. J Bioequiv Availab,2016, 8;2.

[10] Wang Y, Zhang X. Regen Biomater, 2014, 1(1):49~55.

[11] Zhang Y, Gao R, Xu B, Paul C, Serruys P W. 2014, 127(6):1141~1148.

[12] Moravej M, Mantovani D. Int. J. Mol. Sci, 2011, 12, 4250~4270.

- [13] Adlakha S, Sheikh M, Wu J, Burket MW, Pandya U, Colyer W, Eltahawy E, Cooper CJ. *J Interv Cardiol*, 2010,23(4):411~419.
- [14] Wittchow E. US20140228968 A1. 2014-08-14.
- [15] Lin W, Zhang G, Cao P, Zhang D, Zheng Y, Wu R, Qin L, Wang G, Wen T. *J Biomed Mater Res Part B*, 2015,103(4):764~776.
- [16] Guo Y, Berglund J, Storment C W, Wright J A. EP2768547 A2. 2014-08-27.
- [17] Caiazzo G, Kilic I D, Fabris E, Serdoz R, Mattesini A, Foin N, Rosa SD, Indolfi C, Mario CD. *Int J Cardiol*. 2015,201:129~136.
- [18] ISO/TC 150/SC 2 Cardiovascular implants and extracorporeal systems. ISO 25539-2:2012. 2012-12.
- [19] Baer H, Hofmann F, Schminke S, Blaesy J, Wahl I. US 20160208057 A1. 2016-07-21.
- [20] Tsuji H. *Macromol Biosci*. 2005, 5(7): 569~597.
- [21] Strohbach A, Busch R. *International Journal of Polymer Science*. 2015, 2015:1~11.
- [22] Ishii D, Ying T, Mahara A, Murakami S, Yamaoka T, Lee W K, Iwata T. *Biomacromolecules*, 2009, 10(2):237~242.
- [23] Gale D C, Huang B, Abbate A J, Limon T A, Kleine K. US 20140225312 A1. 2014-08-14.
- [24] Alst M V, Eenink M J D, Kruft M A B, Tuil R V. *EuroIntervention*, 2009(5):23~27.
- [25] Wake M C, Gerecht P D, Lu L, Mikos A G. *Biomaterials*, 1998,19:1255~1268.
- [26] 廖凯荣, 全大萍, 赵剑豪, 王小莺, 卢泽俭. *功能高分子学报*, 2003,16:197~202.
- [27] Thatcher G L, Cottone R J. US 20150073100 A1. 2015-03-12.
- [28] Wu T. US20080249633 A1. 2008-10-09.
- [29] Zeltinger J, Brandom DK. US7473417 B2. 2009-01-06.
- [30] Dutta D. US 8585754 B2. 2013-11-19.
- [31] Valappil S P, Misra S K, Boccaccini A R, Roy I. *Expert Review of Medical Devices*, 2006,3(6):853~868.
- [32] Wang Y, Oberhauser J, Ma X. US 20110022155 A1. 2011-01-27.
- [33] Finn A V, Nakazawa G, Joner M, Kolodgie F D, Mont E K, Gold H K, Virmani R. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007,27(7):1500~1510.
- [34] Bräsen J H, Leppänen O, Inkala M, Heikura T, Levin M, Ahrens F, Rutanen J, Pietsch H, Bergqvist D, Levonen A L, Basu S, Zeller T, Kioppel G, Laukanen MO, Yla-Herttua S. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2007, 50(23):2249~2253.
- [35] Kakade S, Mani G. *Drug Des, Devel Ther*, 2013,7:529~544.
- [36] Cottone R. US20080097575 A1. 2008-04-24.
- [37] Mori K, Saito T. *Annals of Biomedical Engineering*, 2005, 33(6):733~742.
- [38] Lin J, Wen S, Ueng KC, Chen Y, Lou CW. *Materials and Manufacturing Engineering*, 2015, 749:445~448.
- [39] Foin N, Lee R D, Torii R, Guitierrez-Chico J L, Mattesini A, Nijjer S, Sen S, Petraco R, Davies J E, Mario C D, Joner M, Virmani R, Wong P. *Int J Cardiol*, 2014, 177 (3): 800~808.
- [40] Okamura T, Garg S, Gutierrez-Chico J L, Shin E S, Onuma Y, Garcia-Garcia H M, Rapoza R J, Sudhir K, Regar E, Serruys P W. *EuroIntervention*, 2010,5(8):932~938.
- [41] Gomez-Lara J, Brugaletta S, Diletti R, Garg S, Onuma Y, Gogas B D, Jan van Geuns R, Dorange C, Veldhof S, Rapoza R, Whitbourn R, Windecker S, Garcia-Garcia H M, Regar E, Serruys P W. *Eur Heart J*, 2011, 32(3):294-304.
- [42] Abizaid A, Costa J R. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 2016,88(S1):54~59.
- [43] Kastrati A, Mehili J, Dirschinger J, Dotzer F, Schühlen H, Neumann F J, Fleckenstein M, Pfaffert C, Seyfarth M, Schömig A. *Circulation*, 2001, 103(23):2816~2821.
- [44] Pache J, Kastrati A, Mehili J, Schühlen H, Dotzer F, Hausleiter J, Fleckenstein M, Neumann F J, Sattelberger U, Schmitt C, Müller M, Dirschinger J, Schömig. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(8):1283~1288.
- [45] Zahedmanesh H, Cahill P A, Lally C. *Applied Biological Engineering-Principles and Practice*, 2012:237~258.
- [46] Brand, M., Avrahami, I., Einav, S., Ryvkin, M.. *Computers in Biology and Medicine*, 2014, 52:102~110.
- [47] Zheng B, Chen M, Wang XG, Zhang B, Shi QP, Huo Y. *European Heart Journal(2016)37(Abscract Supplement)*,1004.
- [48] Gale DC, Huang B, Abbate AJ, Limon TA, Kleine K. US 7971333 B2. 2011-07-05.
- [49] Glauser T, Gueriguian V, Steichen B, Oberhauser J, Gada M, Kleiner L, Kossuth MB. US 20130187313 A1. 2013-07-25.
- [50] Wang Y, Manish B G. US 20110066222 A1. 2011-03-17.
- [51] Gale DC, Huang B, Abbate AJ, Limon TA, Kleine K. US 20140225312 A1. 2014-08-14.
- [52] Gale DC, Huang B, Limon T A, Gueriguian V J, Abbate A J, Kleine K, Schaible S, Durcan J P, Glauser T, Steichen B,

Oberhauser J, Gada M, Kleiner L, Kossuth M B, Wang Y B, Castro D, Wrolstad D, Weniger. US 20140107762 A1. 2014-04-17.

[53] Ormiston J A, Serruys P W, Regar E, Dudek D, Thuesen L, Webster M W, Onuma Y, Garcia-Garcia HM, McGreevy R, Veldhof S. Lancet, 2008,371(9616):899~907.

[54] Serruys PW, Chevalier B, Sotomi Y, Cequier A, Carrie D, Piek JJ, Boven JV, Dominici M, Dudek D, Mcclean D, Helqvist S, Haude M, Reith S, Almeida MDS, Capmo G, Iniguez A, Sabate M, Windecker S, Onuma Y. Lancet, 2016,38:2479~2491.

[55] Byrne RA, Kastrati A. Lancet, 2016,388(10059):2451~2452.

[56] Ormiston J, Serruys PW. J Am Coll Cardiol,2011,58 (20): B66.

[57] Vyas RG, Minocha PK, Kothwala DM. US 20160243290 A1. 2016-08-25.

[58] 高雅琴,孟娟,张劫,罗七一. CN 104644297 A. 2015-05-27.

[59] Costa R A, Liew H B, Abizaid A, Costa JdR, Chamie D, Abizaid A, Castro J P, Serruys P W, Santoso T. J Am Cardiol, 2015, 16(66):B223.

[60] Tenekecioglu E, Torii R, Bourantas C, Sotomi Y, Cavalcante R, Zeng Y P, Collet C, Suwannasom P, Crake T, Onuma Y, Serruys PW. EuroIntervention, 2017.[Epub ahead of print].

[61] 刘青,王宗森,刘永强.CN102149859 B. 2015-08-26.

[62] Zhao HQ, Shi G, Gu Y, Liu Q. WO2016197351 A1. 2016-12-15.

[63] Jonnalagadda S, Robinson D H. J Biomater Sci Polym Ed, 2004,15(10):1317~1326.

[64] Middleton JC, Tipton A J. Medical Plastics and Biomaterials Magazine, 1988-03-01.

[65] Gopferich A. Macromolecules, 1997,30(9):2598~2604.

[66] Pitt C G, Gratzl M M, Kimmel G I, Surles J, Schindler A. Biomaterials, 1981,2(4): 215~220.

[67] Chen Y, Zhou S, Li Q. Acta Biomaterialia, 2011,7(3): 1140~1149.

[68] Onuma Y, Serruys P W, Perkins L E, Okamura T, Gonzalo N, García-García H M, Regar E, Kamberi M, Powers J C, Rapoza R, van Beusekom H, van der Giessen W, Virmani R. Circulation, 2010,122(22):2288~300.

[69] 赵庆洪,石柱欣,刘青,赵清华,崔淑君. WO2017100977 A1. 2017-06-22.

Review of Bioresorbable Polymeric Scaffold

ZHAO Qing-hong^{1*}, CUI Shu-jun¹, LIU Qing¹, XU Jian²

(1. *Beijing Advanced Medical Technologies Co. Ltd.*, Beijing 100085, China;

2. *Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences*, Beijing 100190, China)

Abstract:For over 30 years interventional cardiovascular stenting has been developed from bare metal stents to drug-eluting stents and even today’s emerging bioabsorbable stents, continuing to advance the technological therapy for the coronary heart disease. The idea of bioabsorbable stents is to leave no foreign body behind. In general, the stent functions to keep open a blocked artery and maintain the blood flow only until the vessel heals itself, so it would be ideal for the stent to disappear thereafter. Bioresorbable Polymeric Scaffold (BRPS) has gained a great deal of interest in the biomaterials field nowadays because it is made from a polymeric material which can be designed and modified for its intended use, while serving as a good drug carrier. This article discusses the roles of biomaterial, structure and processing in influencing the functions of a BRPS device, with an emphasis on the two manufacturing methods by laser cutting and 3D printing, as well as the degradation kinetics of BRPS. The challenges and trend of BRPS are also discussed.

Key words:Bioresorbable scaffold; Bioresorbable polymer; Structure; Processing; Degradation kinetics