

介入治疗用非血管可降解支架的研究进展

黄超,刘秋明,叶宽,任天斌*,任杰

(同济大学材料科学与工程学院,纳米与生物高分子材料研究所,上海 200092)

摘要:介入治疗是介于外科和内科治疗之间的新兴治疗方法,其中用于胆管、食管和气管等官腔的支架属于非血管介入治疗。非血管可降解支架与官腔具有良好的生物相容性,并且支架置入人体后,可以在一定时间内降解,转化为对人体无害的小分子排除体外。本文综述了介入治疗用非血管可降解支架的研究进展,重点介绍了非血管可降解支架的材料选择,外形设计,支架工艺(包括支架成型,覆膜改性,载药处理),性能测试(包括物理性能,力学性能,生物相容性,降解性能等)及临床应用进展。

关键词:支架;可降解;非血管;可降解高分子;官腔

引言

介入治疗是介于外科和内科治疗之间的新兴治疗方法,包括血管内介入治疗和非血管介入治疗,其中用于胆管、食管和气管等官腔的支架属于非血管介入治疗。血管内疾病高发率使大多数研究者重视血管内支架的研究,而非血管支架的研究相对要少一些。目前,在非血管官腔介入治疗中临床应用最多的是金属支架和塑料支架^[1]。金属支架扩张内径较大,不易发生再狭窄,但置入后难以取出且价格十分昂贵;塑料支架置入后易取出,价格便宜,但其扩张直径较小,容易导致再狭窄,往往需要反复更换,这样不仅造成了患者的痛苦,而且提高了治疗的费用,增加了发生并发症的风险性^[2,3]。因此支架发生再狭窄和支架置入难以取出的矛盾是急需解决的问题。

随着生物可降解高分子材料的深入研究,发现已通过美国联邦卫生与食品管理局(FDA)认可的脂肪族环酯(CL、LA、GA、EO)的均聚物和无规共聚物可作为制备可降解支架的材料,由生物可降解材料制备的支架被认为是未来支架发展的方向,国外很多医疗器械公司如雅培、波士顿科学、强生、美敦力等都在研究开发可降解支架产品,在2011年雅培宣布了其完全生物降解冠状动脉支架的研究成果,并已被复旦大学附属中山医院应用于临床,结果发现无血栓和心脏不良事件发生率很低。与传统支架相比,可降解支架有以下3点优势:(1)该支架具有良好的弹性形状记忆功能和物理机械性能,扩张内径较大,不易发生再狭窄^[4];(2)可降解支架与官腔的相容性明显好于金属支架和塑料支架,可避免后期的内膜增殖^[5];(3)该支架置入人体后,可在一定时间内降解,转化为对人体无害的小分子排除体外,即使发生支架意外脱落,也可以通过人体降解吸收后消失,无需手术取出^[5]。

1 非血管可降解支架设计

1.1 材料选择

对于可降解官腔支架,支架材料的选择至关重要,它对支架力学性能和降解性能有决定性影响。支架材料经历了硅酮塑料、普通金属和镍钛记忆合金的变迁,但是无论硅酮塑料支架^[3]、普通金属支架^[2]还

收稿:2012-01-08;修回:2012-02-13;

基金项目:国家自然科学基金(30800230);

作者简介:黄超(1984—),男,同济大学硕士研究生,主要从事生物可降解高分子材料的研究;E-mail: 111huangchao@163.com;

* 通讯联系人,E-mail: rentianbin@yeah.net.

是镍钛记忆合金支架^[6],支架作为一种“异物”,置入官腔的远期疗效及安全性已成为人们最关心的问题。

长期以来,人们一直在寻找一种理想的支架材料,在损伤愈合的特定时间内完成对管腔力学支撑后不存留,同时能够载荷药物促进管腔组织的再生和修复^[7]。1987 年,美国国家科学基金会提出组织工程计划^[8~10]为此带来了希望,组织工程的基本原理是将体外培养扩增的功能细胞种植于一种生物材料上形成复合物,然后将此复合物植入器官病损部位以达到修复重建的目的,该过程要求材料具有良好生物相容性并且可被机体吸收,这种生物材料即生物可降解材料^[11,12]。在生物体内它可经水解、酶解等途径降解成低分子量物质从而被排出体外,其好处在于其生物惰性和体内降解性^[13],已广泛应用于药物释放载体^[14]、手术缝合线^[15]、组织修复材料^[16]等各个方面。

可降解生物材料大多是高分子材料,包括天然可降解高分子、微生物合成高分子和人工合成高分子材料三大类。天然可降解高分子^[17]大多是多糖类,包括壳聚糖、透明质酸、肝素等,具有毒性较小,易降解等优点,但是它的降解速度和力学性能难以满足可降解支架的要求。微生物合成高分子材料目前研究和应用较少。相对于以上两种材料,人工合成高分子材料^[18]的研究最为深入,其优点在于可以灵活的设计分子结构,通过发展共聚物和共混物来得到不同性质的材料,此外可根据治疗需要调控支架主体和覆膜材料的降解速度来调控支架的降解速度和药物释放速度。目前已被 FDA 批准可植入人体的合成可降解高分子包括聚乳酸(PLA)、聚丙交酯(PGA)、聚己内酯(PCL)及其共聚物或共混物,研究表明最适合做支架的是 PLA 和 PGA 系列材料^[19~21]。如 Venkatraman 等^[22]使用左旋聚乳酸(PLLA)可降解材料代金属支架,实验发现 PLLA 支架的支撑力达到 0.21~0.25 MPa,在机械强度上基本达到金属支架水平;Rajasubramanian 等^[23]将 PLLA 和 PCL 按 3:1 比例制成可降解管状支架,实验证实该支架具有良好的柔顺性及弹性。

1.2 外形设计

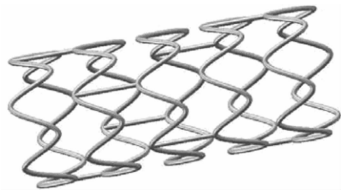


图 1 网格支架^[24](血管)
Figure 1 Mesh stent (vascular)

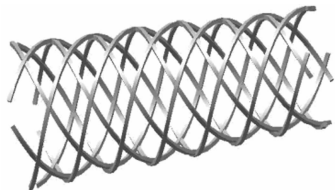


图 2 螺旋形支架^[24](非血管)
Figure 2 Spiral stent (non-vascular)

非血管管腔支架具有各种不同的形状,管状是最常见的。管状支架主要分为三种类型,第一种是类似正弦波形环状支撑体沿轴向依序排列的网格支架^[25],主要用于血管支架中,如图 1 所示;第二种是由网丝编织成的螺旋形支架^[26],主要用于非血管支架中,如图 2 所示;第三种是具有一定壁厚的空心圆柱体支架^[27],主要用于非血管中官腔尺寸比较小的支架。

对于给定半径、长度和材料的支架,支架设计的可调参数就只有支架腔的厚度、宽度和图案。支架腔厚度和宽度是两个较简单的量,支架设计的核心技术是支架腔图案,支架腔图案是区别支架性能最重要的因素^[28]。根据支架腔图案不同,支架又可分为 Z 形、Y 型、菱形和六角形支架。

目前的非血管支架基本都是螺旋形管状支架,支架腔图案大多为菱形。主要有以下三个原因:(1)采用菱形为基本单元组成的螺旋形结构,使支架在撑张后径向支撑力大,且轴向柔韧性好;(2)该结构在支架弯曲时,内外壁表面平整,在张开过程中管壁移动力小;(3)支架腔图案的基本单元数量,尺寸以及编制参考模具均可根据病变官腔尺寸和形状确定,所以还具有适应性好,用途广泛的优点^[28]。如 Meng 等^[29]通过一系列的体内和体外实验测试一种自膨胀螺旋形管状支架,支架材料为 PLLA,结果表明该支架不但具有良好的生物相容性,还具有较好的自膨胀能力和力学性能;Tamai 等^[30]采用 183 kDa 高分子量 PLLA 基材制作可降解支架,将原先支架的网格型改变成螺旋形结构,减轻了术后急性血栓形成的数量和组织增生的程度。

2 非血管可降解支架工艺

2.1 支架成型工艺

目前,大多数金属支架是用金属管刻蚀的或用金属丝编制成的丝网状环面,该丝网环可张大或缩小^[2]。由于可降解材料熔点不高,不易采用蚀刻镂空的加工方法。此外,高分子材料普通的成型方法难以满足官腔支架的精细结构的要求,大部分是先把可降解聚合物通过熔融纺丝或溶液铸膜切割成细丝,再在模具上缠绕成设计的支架形状。另外,少数尺寸小的官腔支架可直接采取熔融挤出细管的方法,如导尿管。

2.2 覆膜改性工艺

支架植入术中,裸支架容易导致急性血栓生成、内膜过度增生等问题。为了改善这些问题,支架的改进方法层出不穷,其中对支架覆膜改性的研究最为活跃。支架覆膜改性是指在支架的表面覆盖一层聚合物膜。覆膜支架不但具有普通支架的支撑作用,还可通过膜的机械性阻隔和膜表面产生的特殊物质来防治血栓形成和内膜过度增生^[31,32]。覆膜改性的主要依据^[31]包括:(1)覆膜使支架的表面更加光滑,减少了血小板的黏附、聚集和急性血栓的形成;(2)阻止了内皮细胞通过支架间隙过度增生;(3)隔离官腔损伤部位的接触,防止血栓的形成;(4)膜表面覆盖的特殊物质如药物、基因等可抑制内皮细胞和平滑肌细胞的过度增生;(5)加快膜表面的内皮化,有效地抑制血栓的形成和内皮的增生。

现有技术中,裸支架覆膜工艺主要分为以下四种^[32~36]:

(1)受控条件下通过膨胀成管达到覆膜效果,常见的是聚四氟乙烯。此过程中,材料的结构中形成许多极其微小的气孔,从而具有许多特性能如多微孔结构、柔软有韧性、耐化学性能、径向膨胀性能佳、摩擦系数低等。缺点是工艺不易控制。

(2)用特制的外科缝合线或粘合剂将高分子膜固定在支架上,既可将片状膜卷到支架上,也可将筒状膜套到支架上,常见的是聚酯膜。聚酯膜韧性较高,力学性能较好,但支架与膜的结合力差,膜极易脱落。

(3)采用溶剂将覆膜材料溶解成溶液后,通过支架浸渍后挥发溶剂的方法得到覆膜支架,常见的是聚氨酯、硅胶和可降解聚合物。这种方法操作简便,适用于大多数覆膜支架的制备,其中聚氨酯和硅胶覆膜具有强度高,耐腐蚀性好,支撑力强,稳定性好等特点,但是聚氨酯和硅胶覆膜作为异物,对官腔有潜在的副作用。可降解聚合物虽然强度和耐腐蚀性没有聚氨酯和硅胶那么好,但是可降解聚合物可以在一定时间内降解,不会引起中毒、凝血及过敏等副作用。

(4)通过将聚合物溶液喷涂至支架表面的方式获得覆膜支架,比较先进的是静电纺丝喷涂法。该方法操作简便,但是覆膜效果不是很均匀,而且不太适合于具有大量孔洞结构的支架。

2.3 载药处理工艺

目前大部分官腔支架仅仅起到扩张支撑的作用,这种单纯依赖材料的力学性能不能完全解除管腔的狭窄和硬阻,此外有些狭窄官腔还会出现结石、癌变、内膜增生等并发症。因此,单纯的裸支架难以达到预期治疗效果,为了解决上述问题必须辅助药物进行治疗,因而药物支架应运而生。根据治疗目的不同,支架中药物主要分为两类,一类是抗再狭窄药物,包括雷帕霉素、紫杉醇、更生霉素等;另一类是功能性药物^[37],包括抗癌药物和溶石药物,其中抗癌药物主要是紫杉醇、阿霉素、布洛芬等,溶石药物主要是胆酸钠、依地酸钠、肝素等。如 Yamawaki 等^[38]首次进行了 PLLA 支架的载荷性能研究,将抗再狭窄药物载荷到支架中,实验证实可有效抑制冠脉的再狭窄。

药物支架是指支架在起支撑作用的同时进行局部治疗,目的是在不引起全身性反应的情况下,使药物在局部达到较高的浓度,以实现特定的生物学功能^[38]。目前药物支架主要有以下四种载药处理方式^[39~41]:(1)直接将药物涂敷在支架表面。该方法操作简单,但是带药量少,而且容易在较短时间内释放完毕,甚至在置入过程中就损失很多,不能起到缓释的效果,远期疗效不好;(2)把药物和载体共混涂于支架上或者使用多孔涂层缓释,其载体主要是可降解聚合物,如 PLA、PGA、聚乙酸丙酯等。该方法在置入

过程中药物不会损失很多,有明显药物缓释效果;(3)将药物分子接枝到支架主体或覆膜材料的反应性官能团(如端羟基、羧基等)上达到永久载药的效果,得到的药物支架具有药效持久的特点;(4)在膜上再被覆一层可降解的高分子膜,并在两层膜之间包埋药物,这样可以达到较好的药物缓释功能。

近年来,普通药物支架兼有抗官腔重塑和抗增殖作用,已使再狭窄率降低到 10%左右,结果令人振奋。随着研究的深入,携带两种或两种以上药物的第二代复合药物可降解支架有望进一步降低再狭窄率,并达到预期功能性治疗效果。如在癌变官腔中可置入同时负载抗再狭窄药物和抗癌药物的支架,这样既可以降低官腔的再狭窄率,又可以达到局部化疗的效果。

3 非血管可降解支架性能

3.1 可降解支架生物相容性

支架生物相容性主要有两个方面,即支架置入后的血液相容性和组织相容性。支架材料本身或降解产物无毒性,不会引起凝血、炎症及免疫排斥反应,血液和组织相容性都很好。因此,可降解材料制备的官腔支架具有良好的生物相容性。如 Tamai 等^[42]应用高分子量 PLLA 制作生物可降解支架,在置入支架后 1 天、3 个月及 6 个月进行血管造影和血管内超声评价,首次证实高分子量 PLLA 具有良好的生物相容性。

3.2 可降解支架降解性能

在人体环境中,可降解聚合物发生化学反应导致降解,降解产物能够被人体代谢排除体外,即为支架降解性能。此外,可以通过控制可降解共聚物或共混物组成来控制支架的降解速度,也可以控制药物支架载体组成来控制药物释放速度,从而达到理想的治疗效果^[43]。

3.3 可降解药物支架药物缓释功能

支架进行药物修饰时,可采用可降解的多聚物或多聚体作为控释平台,在体内随着聚合物的降解,携带的功能性药物被缓慢的释放出来,即为支架药物释放功能。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。研究显示,控制基质降解速度,药物释放可以持续数周、数月,甚至超过 1 年^[44]。

3.4 可降解支架物理性能

可降解支架物理性能主要包括表面覆盖率,支架伸展性以及支架纵向缩短率^[45]。表面覆盖率主要是指支架表面积和展开面积的比值,该值在理想状态下应不大于 0.2,通常可降解支架的表面覆盖率略大于金属支架;支架伸展性也称支架扩张率,即支架释放后完全展开与压缩后的直径比值,该值在理想状态下应大于 6,可降解支架的伸展性与金属支架相似;支架纵向缩短率是指支架释放后,随支架管径增大的同时会出现非线性缩短,可降解支架弹性好,纵向缩短率相对较小^[45]。

3.5 可降解支架力学性能

可降解支架力学性能主要包括支架扩张力和径向支撑力。支架植入过程中,为打开支架所施加的扩张力和支架对官腔壁的径向支撑力是支架力学性能的两个重要技术指标^[46]。想支架被打开,则球囊对支架的压力必须大于支架的最大扩张力,所以扩张力是衡量支架能否顺利使用的关键指标;若官壁压力大于支架径向最大支撑力,支架结构会发生坍塌,所以径向支撑力是决定支架展开后能否牢固贴附于管壁^[46]。目前研究较多的 PLLA 及其共聚物支架都具有良好的力学性能^[47]。

4 非血管可降解支架临床应用举例

4.1 可降解胆管支架

胆管狭窄大多由局部恶性和良性病变所致,采用外科手术解除狭窄,并发症多,病死率高。随着内镜和官腔微创手术的发展,可降解胆管支架的应用更加广泛。2001 年 Haber 等^[48]研制出聚乳酸细丝编织成的管状胆管支架,支架植入后 6~18 个月缓慢分解。实验结果为该支架治疗 50 例患者,48 例获得成功。同年 Freeman 等^[49]利用聚乳酸支架治疗恶性梗阻性黄疸病人,发现可降解支架可以在体内自行扩

张,作用类似于金属支架。2004 年王敬等^[50]利用 PLLA 材料制成螺旋形管状支架,以 4 条犬为实验动物,置入支架后分别于 10 周、11 周、13 周和 15 周进行胆道造影并做组织学检查。胆道造影显示胆管支架通畅,完好支撑在胆管内;组织学检查显示没有明显炎症反应和上皮增生。上述文献有效证明了可降解聚乳酸支架可以代替金属支架安全有效支撑胆管。此外,Heistermann 等^[51]还研制了一种覆膜可降解胆管支架,支架材料仍为 PLA,支架植入 12 头猪胆管后,在第 3、4、5 个月各处死 2 头猪进行组织学检查,6 个月后处死剩余 6 头猪,发现 4 个月后支架已经完全降解。该研究表明覆膜支架是可行有效的,腹膜后支架可依靠覆膜抑制胆泥淤积和结石形成,从而延缓支架再狭窄。

4.2 可降解食管支架

食管支架可有效解决良恶性食管狭窄和各种食管瘘口的修补问题,而且置入手术创伤小,不需要全身麻醉,使其成为治疗食管相关疾病的一个新选择。可降解食管支架较金属支架而言扩张后不需取出,减轻了病人痛苦,受到广泛推崇。Toyohiko 等^[52]研制出由 PLA 单纤维丝编织的可降解支架,与常用金属支架相比,该支架已经超过金属支架的支撑力。该支架用于治疗 2 例食管良性狭窄患者,可降解支架植入后 2 例患者症状均得到明显缓解,术后未出现并发症,6 个月后狭窄也无复发。Saito 等^[53]也采用聚乳酸可降解支架治疗 13 例食管良性狭窄性病变并取得良好的临床疗效,在 7 个月到 2 年的随访过程中未出现明显再狭窄。

4.3 可降解气管支架

气管是一种具有独立生物学特性和功能的单一管腔器官,由于其解剖结构上的独特性,气管缺损后的外科修复手术复杂性高,危险性也较高。随着生物组织工程学技术在临床不同领域的成功应用,利用可降解材料构建一个气管替代物,并用其去修复气管缺损已受到人们的关注。Korpela 等^[54]首先使用自增强聚乳酸做成可降解气管支架,以免为实验动物并与硅酮塑料支架作了对照实验,结果发现硅酮支架有较严重的内部成壳现象,而自增强聚乳酸在降解后,气管仍然通畅,从而证实了可降解气管支架的可行性和优越性。

4.4 可降解尿道支架

良性前列腺增生术后引起的尿储留,神经源性膀胱以及严重的尿道狭窄常需进行尿道替代手术,自体舌黏膜、颊黏膜等是常用的尿道修复材料,但由于术后易出现并发症,使手术成功率明显降低^[55~57]。随着组织工程和微创手术的发展,可降解高分子材料作为尿道替代物来进行组织缺损的研究越来越受关注^[58~59]。Isotalo 等^[58]采用生物可降解螺旋形自增强聚乳酸(SR-PLLA)支架治疗 22 例严重尿路狭窄患者,支架植入后随访 46 个月发现 22 例患者中 8 例取得了良好的效果,6 例复发位于支架区域以内,15 例位于支架区域以外,研究结果表明可降解支架要比其它尿道修复材料在治疗严重尿道狭窄的疗效要好得多。

5 结语

相对血管支架,非血管支架发展要滞后一些,但是随着非血管良恶性狭窄发病率的不断提高及血管支架深入研究的促进作用,科研工作者会不断重视非血管介入治疗的研究,特别是新一代非血管可降解支架。由于非血管可降解支架弥补了金属支架和塑料支架的缺陷,具有自身独特的优势,应用前景广阔。但是其真正实现大规模临床应用还需进行大量的实验研究,主要有以下几个方面:(1)可降解材料的力学性能相对金属支架要差,形状记忆功能也没有镍钛记忆合金那么好,急需更先进的新型可降解材料和支架设计工艺;(2)可降解材料载药机理及药物释放速度的精确控制尚需深入研究;(3)由于食管、胆管、气管等不同部位的组织器官对生物材料的性能要求(如降解性能、力学性能、物理性能等)不同,因此获得一系列具有不同性能的可降解材料至关重要;(4)相关的成型加工设备还不够完善,生产过程人为因素影响较大,需要大力发展支架工艺机械化。

参考文献:

[1] 郭元星,李彦豪,陈勇,陈平雁,罗鹏飞,李勇,单鸿,姜在波,李铁林. 临床放射学杂志,2003,22(9):783~785.

- [2] Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, Sasahira N, Hirano K, Toda N, Nakai Y, Yamamoto N, Tada M, Yoshida H, Shiratori Y, Kawabe T, Omata M. Gut, 2004, 53(5):729~734.
- [3] 赵孝君. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(16):2991~2995.
- [4] 曾超, 张乃文, 任杰. 中国科学, 2011, 56(19):1497~1508.
- [5] 朱悦琦, 程英升, 李明华. 介入放射学, 2008, 17(9):675~681.
- [6] 尚培中, 孙印臣, 徐志强. 中国胃肠外科, 2000, 3(4):233~235.
- [7] 王振林, 万涛, 闫玉华. 高分子通报, 2005, 6:95~100.
- [8] Altankov G., Thom V., Groth T., Jankova K, Jonsson G, Ulbricht M. J Biomed Mat Res, 2000, 52(1): 219~230.
- [9] Thom V, Altankov G, Groth Th, Jankova K, Jonsson G, Ulbricht M. Langmuir, 2000, 16:2756~2765.
- [10] 熊曦, 李强, 弋峰, 陆建巍, 郭朝霞, 于建. 高分子通报, 2005, 4:25~34.
- [11] Langer R, Vacanti J P. Science, 1993, 260: 920~926.
- [12] Pollok J M, Vacanti J P. Sem in Pediatr Surg, 1996, 5(3): 191~196.
- [13] 李孝红, 袁明龙, 郝建原, 周绍兵, 邓先模, 黄志镪. 高分子通报, 2008, 8:109~123.
- [14] Zhang X C, McAuley K B, Goosen M F A. J Control Rel, 1995, 34(2): 175~179.
- [15] Gilding D K, Reed A M. Polymer, 1979, 20(12): 1459~1464.
- [16] Kostopoulos L, Karring T. Clin Oral Impl Res, 1994, 5(2):66~74.
- [17] 陈斌, 郭永章. 中国临床康复, 2005, 9(42):105~108.
- [18] Jagur-Grodzinski J. Polym Adv Technol, 2006, 17(6):395~418.
- [19] 李菁, 陈大凯, 任杰. 高分子通报, 2011, 1:33~40.
- [20] Cai Q, Yang J, Bei J Z, Wang S G. Biomaterials, 2002, 23:4483~4492.
- [21] Feng J H, Tae G P, Doo S L. Polymer, 2003, 44:1911~1920.
- [22] Venkatraman S, Poh T L, Vinalia T, Makb K H, Boeya F. Biomaterials, 2003, 24: 2105~2111.
- [23] Rajasubramanian G, Meidell R S, Landau C, Dollar L, Holt D, Willard J, Prager M, Eberhart R. ASAIO J, 1994, 40(3): M584~9.
- [24] 付文字. 基于逆向工程的动脉瘤及支架的数值模拟研究. 北京: 北京工业大学, 2010.
- [25] Nuutinen J P, Clerc C, Reinikainen R, Pertti T. J Biomater Sci Polym Ed, 2003, 14(3):255~266.
- [26] Venkatraman S, Tan L P, Joso J F D, Chiang Y, Boey F, Wang X. Biomaterials, 2006, 27: 1573.
- [27] Qureshi SA, Sivasankaran S. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2005, 3(2):261~269.
- [28] 杨杰, 黄楠, 杜全兴. 生物医学工程学, 2006, 23(1):74~77.
- [29] Meng B, Wang J, Zhu N, Meng Q Y, Cui F Z, Xu Y X. J Mater Sci Mater Med, 2006, 17: 611~617.
- [30] Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. Circulation, 2000, 102(4):399~404.
- [31] 韩登峰, 孔祥锋, 吐尔逊·沙比尔. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(21):3957~3961.
- [32] 王精兵, 程永德. 介入放射学杂志, 2007, 16(9):577~580.
- [33] 谭丽丽, 薛松, 杨柯, 张炳春, 刘冬雪, 梁勇. 材料研究学报, 2004, 18(4):380~384.
- [34] 黄莹莹, 齐民, 杨大智, 王昌明. 功能材料, 2006, 37(3):411~413.
- [35] Tomohiko Y, Kanji T, Satoshi H, Akiyoshi O. Biomaterials, 2003, 24: 2889~2894.
- [36] 熊强, 徐瀚, 胡平. 中国介入心脏病学杂志, 2004, 12(3):180~183.
- [37] Alexis F, Venkatraman S S, Rath S K, et al. J Control Rel, 2004, 98(1): 67~74.
- [38] Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, et al. J Am Coll Cardiol, 1998, 32:780~786.
- [39] 卢婷利, 陈涛, 胡惠静. 高分子通报, 2007, 7:55~61.
- [40] Khandare J, Minko T. Prog Polym Sci, 2006, 31(4): 359~397.
- [41] 陈红, 潘涛, 赵辉. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(27):5328~5331.
- [42] Tamai H, Igaki K, Kyo E, Kosuga K, Kawashima A, Matsui S, Komori H, Tsuji T, Motohara S, Uehata H. Circulation, 2000, 102:399~404.
- [43] Colombo A, Karvouni E. Circulation, 2000, 102(4): 371~373.
- [44] 王华杰, 刘新铭, 王瑾晔. 高分子通报, 2006, 8:1~9.
- [45] 肖越勇, 张金山, 崔福斋. 中国医疗器械信息, 2004, 10(2):12~16.
- [46] 王小平, 焦延朋, 崔福斋. 机械设计与研究, 2007, 23(5):59~61.
- [47] Schranz D, Zartner P, Michel-Behnke I, Akinturk H. Catheter Cardiovasc Interv, 2006, 67(5): 671~673.
- [48] Gregory G, Freeman M L, Bedford R. Gastrointest Endosc, 2001, 53: 121.
- [49] Freeman M L. Tech Gastrointest Endosc, 2001, 3:120~125.

[50] 王敬,孟波,周宁新,徐迎新,崔福斋,赵向前,万涛,苟朋,黄丽洁. 中华肝胆外科杂志,2004,10(12):841~843.

[51] Heistermann H P, Palmes D, Stratmann U, Hohlbach G, Hierlemann H, Langer M, Spiegel H U. J Invest Surg, 2006, 19: 57~60.

[52] Toyohiko T, Masashi T, Norihisa N. Digestion, 2006, 74:199~ 205.

[53] Saito Y, Tanaka T, Andoh A, Minematsu H, Hata K, Tsujikawa T, Nitta N, Murata K, Fujiyama Y. World J Gastroenterol, 2007, 13: 3977~3980.

[54] Korpela A, Aarnio P, Sariola H, Tormala P, Harjula A. Chest, 1999, 115(2):490~495.

[55] Barbagli G, Palminteri E, Lazzeri M, Turini D. J Urol, 2004, 172: 1365~1367.

[56] Koraitim M M. Urology, 2004, 64(2):228~331.

[57] Dubey D,Kumar A,Mandhani A. BJU Int, 2005, 95(4):321~325.

[58] Isotalo T, Talja M. J Endourol, 2002, 16: 759~763.

[59] Laaksovirta S, Laurila M, Isotalo T, Valimaa T, Tammela TL, Tormala P. J Urol. 2002, 167(3): 1527~1531.

Progress in Researches of Non-vascular Biodegradable Stents for Interventional Therapy

HUANG Chao, LIU Qiu-ming, YE Kuan, REN Tian-bin, REN Jie
(School of Materials Science and Engineering, Research Institute of Nano and Biology Polymer,
Tongji University, Shanghai 200092,China)

Abstract: Interventional therapy is the new treatment between surgical and medical treatment, and the non-vascular interventional treatment includes bile duct, esophagus, trachea and other bureaucratic. Non-vascular biodegradable stents have great biocompatible with bureaucratic, and they will degrade into harmless small molecules out of the body during a certain time after stents are replanted in body. In this paper, the research progress of non-vascular biodegradable stents were reviewed, and material selection, shape design, stent process (including stent molding, film modification and drug treatment), Performance tests (including physical properties, mechanical properties, biocompatibility, degradation properties, etc.) and progress in clinical application of non-vascular biodegradable stents were mainly introduced.

Key words: Stents; Biodegradable; Non-vascular; Biodegradable polymer; Bureaucratic