可降解支架材料热学、机械性能及与受体的生物相容性*

陈宝爱，罗七一

Thermal and mechanical properties of biodegradable stent materials and their biocompatibility with the host

Chen Bao-ai, Luo Qi-yi

Abstract

BACKGROUND: Nowadays the metal stent, which is clinically widely used, may weaken the MRI or CT image of the coronary artery as a foreigner in the body. Besides, the metal stent may disturb revascularization, block collateral circulation forming and inhibit vascular remodeling. As a result, it needs antiplatelet therapy for a long time. So, a new biodegradable material to prepare a temporary, degradable coronary stent becomes a hot research.

OBJECTIVE: To introduces in details the thermal properties, mechanical properties, degradation properties and biocompatibility of polymers used in biodegradable stent research. Based on the biodegradable stent's requirements for the materials, different candidate materials were compared and an elementary selection for proper materials was made. Then the research progress on biodegradable stent materials was reviewed. This paper would work as a guide in the selection of proper material for the biodegradable stent.

METHODS: Using "biodegradable stent, biodegradable material, PLA, PGA, PCL, PLGA" as the key words, Science Direct journal database from 2000 to 2010 was retrieved. Using "biodegradable stent, biodegradable material, PLA, PGA, PCL, PLGA" in Chinese as the key words, Wanfang database from 2002 to 2010 was retrieved. Literatures were limited to English and Chinese. The document retrieval is focused on the properties study of the biodegradable polymer materials and application on biodegradable coronary stent. Every included document is required to have strong point to the criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: The initially chosen raw materials for biodegradable coronary stent are PLA, PGA, PCL. Study shows that by blending or co-polymerization of those two or three, appropriate thermal, mechanical properties and degradation speed could be obtained, and numerous studies have conducted in documents and clinical application. Compared to the permanent metal stent, the degradable stent exhibits irreplaceable advantages, which determines its wide application prospect.

Medical Device and Food College, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Chen Bao-ai★, Studying for master's degree, Medical Device and Food College, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China
baoai_chen@163.com

Received: 2010-04-08
Accepted: 2010-05-26

Chen BA, Luo QY.Thermal and mechanical properties of biodegradable stent materials and their biocompatibility with the host. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(29): 5475-5478.
[http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景：目前临床上大量使用的金属支架作为异物永久存留于人体会削弱冠状动脉的MRI或是CT影像，此外，金属支架还会干扰外科血运重建，阻碍侧支循环的形成，抑制血管正性重塑，需要给予长期抗血小板治疗。因此，寻找新型生物可降解材料制备临时性、可降解的血管支架成为了研究热点。

目的：详细介绍了可用于制备生物可降解支架的各材料的热学性能、机械性能、降解性能和生物相容性，并结合可降解支架对材料性能的要求，对材料进行初步筛选，并综述了目前可降解支架的研发进展，以期对可降解支架研发工作者的选材工作提供一定的指导作用。

方法：以“biodegradable stent；biodegradable material；PLA；PGA；PCL；PLGA”为检索词，检索Science Direct期刊数据库(2000/2010)。以“生物可降解支架；生物可降解材料；聚乳酸；聚乙交酯；聚己内酯；聚丙交酯/聚乙交酯共聚物”为检索词，检索万方数据库(2002/2010)。文献检索语种限制为英文和中文。要求每篇纳入的文献，属于生物可降解聚合物材料的性能研究和在可降解冠状动脉支架方面的应用研究，并且具备较强的针对性。

结果与结论：经过初步选择筛选出的作为生物可降解冠状动脉支架材料的原材料为聚乳酸，聚乙醇酸，聚己内酯，研究表明，通过它们二者或三者的共混或共聚可以得到合适的热学，机械特性和降解速度，并且在文献报道和临床应用中已有大量研究。可降解支架与永久性金属支架相比所表现出不可替代的优越性，决定了其广阔的应用前景。

关键词：可降解聚合物；心血管支架；材料；性能；综述文献
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.29.039

陈宝爱，罗七一.可降解支架材料热学、机械性能及与受体的生物相容性[J].中国组织工程研究与临床康复，2010，14(29):5475-5478. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

上海理工大学医疗器械与食品学院，上海市 200093

陈宝爱★，女，1987年生，福建省三明市人，汉族，上海理工大学在读硕士，主要从事生物可降解高分子材料方面的研究。
baoai_chen@163.com

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号:1673-8225(2010)29-05475-04

收稿日期：2010-04-08
修回日期：2010-05-26
(20100408008/M•Y)

0 引言

在心血管疾病的治疗中，介入性治疗因其微创伤和高效性，成为治疗心血管狭窄的主要方法，而目前在行介入性治疗的患者中约95%以上的病变需要置入支架[1]。

但是，目前临床上大量使用的药物洗脱金属支架虽然显著降低了再狭窄率，但金属作为异物永久存留于人体会削弱冠状动脉的MRI或是CT影像，此外，金属支架还会干扰外科血运重建，阻碍侧支循环的形成，抑制血管正性重塑，需要

给予长期抗血小板治疗。因此，寻找新型生物可降解材料制备临时性、可降解的血管支架成为研究热点。

研究证明，血管再狭窄与闭塞的发生具有特定的时间性特点，血管再狭窄一般发生在介入术后的3~6个月，6个月后病变进展缓慢或停止，1年后少有再狭窄发生[2]。因而可降解支架的研制成为热点，这种支架既可暂时支撑管壁，保持血管通畅，还可作为药物局部投放的载体，抑制早期血栓形成及新生内膜增生，达到有效防止支架置入后血管急性闭塞和降低再狭窄发生率的目的。并且在血管壁完成重塑，达到治疗效果后，能分解为对人体无害的物质排出体外，消除异物永久存于体内的隐患。

用于制备可降解支架的材料包括可降解聚合物材料和可降解金属材料。但目前研究中的可降解金属材料降解速率难以满足机体要求，其在体内的腐蚀率难以得到有效控制[3]。而可降解聚合物以其可控的降解速率，良好的生物相容性及载药性获得显著的优势，并且在早期的试验结果中有良好的表现[4-5]。

文章就生物可降解冠状动脉支架对材料的要求，以及合适的可降解聚合物材料的各方面性能，应用领域，用于制备可降解冠状动脉支架的可能性等方面作一综述。

1 资料和方法

1.1 **入选标准** 设计类型：选择文献内容着眼于生物可降解聚合物材料的性能研究与可降解冠状动脉支架方面的应用研究。研究对象：试验动物包括猪，大鼠等，试验材料主要是各种生物可降解聚合物材料。

1.2 **资料来源** 以“biodegradable stent；biodegradable material；PLA；PGA；PCL；PLGA”为检索词，检索Science Direct期刊数据库(2000/2010)。以“生物可降解支架；生物可降解材料；聚乳酸；聚乙交酯；聚己内酯；聚丙交酯/聚乙交酯共聚物”为检索词，检索万方数据库(2002/2010)。文献检索语种限制为英文和中文。

1.3 **资料提取与文献质量评价** 资料提取：仔细阅读所获文献文题、摘要和全文，以确定符合纳入标准的文献。文献质量评价：对每一篇符合纳入标准的文献进行以下几个方面的评价：①生物可降解聚合物材料的性能研究和在可降解冠状动脉支架方面的应用研究。②针对性强。③同一领域的选择近期或权威杂志发表的文献。

2 结果

2.1 **文献检索结果及质量评价** 计算机初检得到255篇文献，中文70篇，英文185篇。阅读标题和摘要进行初筛，排除190篇内容较陈旧、重复研究或非骨组织工程的研究文献，保留65篇文献进一步分析。查阅全文，按照纳入标准，最后选择29篇文献进行综述。

2.2 **文献证据综合提炼**

理想的可降解支架：一般认为理想的血管支架应能够提供足够的支撑力，并能抵抗动脉壁早期的回弹[6-7]。但是研究结果表明，支架的作用是暂时性的，只需维持在动脉重塑过程中的支撑作用[8]，在动脉重塑完成后，支架的继续存在显然没有必要。从理论上讲，理想的状态是动脉治愈后，支架在体内完全降解，对人体无毒无害。从而，支架技术面临的长期临床问题，如血管再狭窄[9-10]，晚期支架血栓以及长期的抗血小板治疗都可以得到解决[11-13]。

理想的生物可降解支架应该具备应机械性能变化相吻合的降解速率，如图1所示。理论上，最初应该缓慢降解，以确保支架在动脉血管重塑过程中有足够的机械支撑力。通常认为，血管在6~12个月能完成重塑过程[14-15]。之后，降解速率能保持在一定的水平既能防止降解产物在降解点的累积，又能在血管治愈后尽快降解完成，排出体外。支架置入后12~24个月被认为是支架完全降解的合理时间[16]。这两个时间段的确定依赖于支架材料以及置入的部位。因此，要具体确定可降解支架的最适合材料还有必要对可降解支架和置入部位的相互作用进行研究。

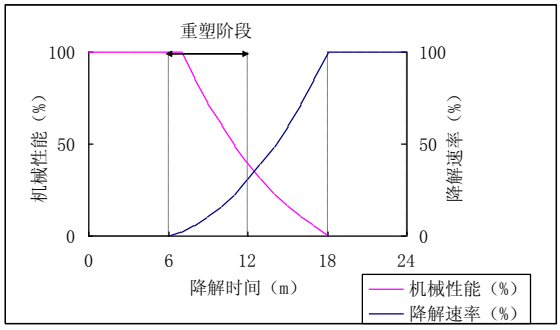

图 1 可降解支架机械性能和降解速率的理想吻合状态

综上，用于制备可降解支架的聚合物材料的要求为：①必须具备良好的力学性能，包括低回弹和高径向压缩和弯曲性。②降解性，包括合适的降解时间，以及降解过程中力学性能的变化必须要满足治疗的要求，降解产物对人体无害等。③材料生物相容性，包括组织相容性和血液相容性，以及降解产物的相容性等[17]。因此具备优良的力学性能，可调控的降解时间以及良好生物相容性的可降解脂肪族聚酯(如聚乳酸，聚乙醇酸，聚ε-己内酯)等基本满足条件，用作支架原材料的可能性最大。

可降解聚合物支架材料的研究现状：可降解聚合物支架原材料选择对支架的制备成功与否起着关键性作用，因此有大量关于选择和合成用于制备支架的聚合物材料的研究报道，尤其是可降解脂肪族聚酯在支架制备中的应用。

生物可降解高分子材料包括天然可降解高分子材料和合成可降解高分子材料。天然可降解高分子材料大多是

多糖类，包括壳聚糖、甲壳素、纤维等，其结构与人体组织很接近，但由于生理活性太强而受到人体的排斥。并且它们在生物体内是酶降解，由于体内不同组织部位酶的浓度不同，难以评价这些天然材料在生物体内的降解速率。另外天然材料的力学性能较差，难以支撑血管壁，这些都限制了它们在可降解冠状动脉支架中的应用[18]。

合成可降解高分子材料由于可以根据需要生产，材料的重复性好，结构可调，以满足不同的需要，比天然高分子材料有更多的优点，具备更广泛的性能。目前在可降解支架材料选择中研究最多、应用最广的是脂肪族聚酯，如聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚ε-己内酯(PCL)、聚丁酸-戊酸酯(PHBV)，聚原酸酯(POE)，聚氧乙烯-聚丁烯对苯二酸(PEO/PBTP)及它们的共聚物[19]。

生物相容性：为了确保材料植入人体后具备与人体组织的相容性，材料本身及降解产物均对人体无毒无害，可选择通过美国FDA批准可用于人体的生物可降解聚合物材料进行研究。这些材料有聚羟基乙酸(PGA)、聚乳酸(PLA)、聚ε-己内酯(PCL)及它们的共聚物，聚三亚甲基碳酸酯(PTMC)、聚对二氧六环酯(PPDO)等[20]。

机械特性：作为制备可降解支架的原材料，必须具备足够的支撑强度，因此要有足够大的弹性模量。如果弹性模量过低，在相同形变下支撑力小，无法完成对血管的支撑作用，这种材料制备成支架是不合格的。另外，材料必须具备有一定的断裂伸长率，才能保证支架在压握和扩张阶段不会发生断裂。其中L-PLA的弹性模量为2.8~4.2 GPa，DL-PLA为1.5~3 GPa，L-PLGA为2~4 GPa[21]，PCL为0.5 GPa[22]，但其有良好的延展性，断裂延伸率可达200%以上。PTMC为0.1 GPa[23]，PPDO为硬脆材料，发生脆断，不发生屈服[24]。可得出几种材料中PTMC的弹性模量过低，而PPDO缺乏延展性，都不利于用于制备可降解支架。

热学特性：生物可降解聚合物材料的热学性质中，玻璃化转变温度是其中的一个重要特性，当温度高于玻璃化转变温度时，聚合物材料的力学性能会发生显著的改变。支架置入人体中正常的工作温度是37 ℃，因此作为制备可降解支架的聚合物材料玻璃化转变温度应远远大于37 ℃。PGA的玻璃化温度为35~40 ℃，PLA为50~60 ℃，PCL为-60~60 ℃，PTMC为-28 ℃，PPDO为-10~0 ℃[21-23]。同样，根据此条件，也可基本排除PTMC和PPDO两种材料，另外3种材料可通过共混或共聚得到合适的玻璃化温度。

生物降解性：支架必须具备足够的降解时间，如果降解速率过快，会导致支撑力不足，降解产物累积甚至发生血管再狭窄。而如果降解过于缓慢，则可能诱发支架长期存于体内的潜在危害，如血栓，再狭窄等。置入冠状动脉的聚合物支架材料在植入后的12~24个月被认为是支架完全降解的合理时间[16]。

聚乳酸的乳酸单体分为左旋(-L)和右旋(-D)两种，由于生物体内都是左旋，所以一般都选用L-PLA。但是单一的左旋聚合物结晶度较高，降解慢，强度高。在聚合时加入右旋单体成为DL-PLA可以降低结晶度，加快降解，实现对材料性能的调节。左旋聚乳酸的降解时间>14个月[21]，加入右旋乳酸后，DL-PLA降解时间显著降低，为10~15个月[21]，并可通过改变二者的比例对降解时间进行调节。

聚乙交酯比较聚乳酸而言，亲水性好，结晶度低，降解比较快，在4~6个月即可完全降解。因此通过乳酸和乙交酯共聚得到PLGA，共聚物中随着PGA比例的提高，材料的规整性下降，结晶度降低，亲水性增强，降解加快，也可以实现材料性能调节。实验研究得出，DL-PLGA 50∶50、75∶25和85∶15的降解时间分别为两三个月，四五个月和4~8个月；而L-PLGA50∶50和85∶15的降解时间为6~12个月和12~18个月[21]。可以看出，L-PLGA材料通过一定范围内比例的调整，可以得到符合要求的降解时间。

聚ε-己内酯是一种半结晶型高分子，具有优良的力学性能，降解时间缓慢，完全降解需要2年左右的时间[23]，并且玻璃化温度范围大，不适于单独用作支架材料，但可通过与其他材料共混或共聚来调节降解时间和加强力学性能[22]。

初步选择结果：单一的L-PLA结晶度较高，降解慢，强度高。在聚合时加入右旋单体成为DL-PLA可以降低结晶度，加快降解，实现对材料性能的调节。PGA亲水性好，结晶度低，降解比较快，PCL是半结晶型高分子，降解速度慢，力学性能好，通过PLA和PGA共聚得到PLGA，或PLA与PCL共聚得到PLCL，甚至三者共聚都能实现对材料性能调节。这都需要依赖于后续的实验研究，确定合适的共混原材料和共混比例。

聚合物材料在支架上的应用研究：上述研究结果表明，可降解的脂肪族聚酯，PLA，PCL和PGA的各项性质都基本符合可降解聚合物支架原材料的要求，有大量研究人员、机构以及厂家已将其应用于支架上进行进一步试验。

最早研究的是聚乙二醇支架，实验结果表明3 h即引起血栓，两周即开始降解且有异物反应[25]。Van der Giessen等[26]将5种不同的可降解聚合物贴附在金属支架上植入猪动脉，以测试其组织相容性。植入后30 d发现，聚ε-己内酯，聚羟基丁酸-戊酸酯以及聚原酸酯引起严重的炎症反应；聚乳酸-聚乙醇酸，聚氧乙烯-聚丁烯对苯二酸也引起轻微炎症反应。

Lincoff等[27]发现，高相对分子质量的聚乳酸不引起显著的内膜增生，而低相对分子质量聚乳酸引起内膜增生，说明聚合物相对分子质量对内膜炎性增生有一定的影响。

Venkatraman等[28]研究了PLLA支架的支撑力，相对分子质量为7.07×10^5的PLLA，抗张强度为50~60 MPa，

弹性模量为3~4 GPa，支架的支撑力为0.21~0.25 MPa，而普通的不锈钢支架的支撑力为0.20~0.22 MPa，这表明在机械强度上，PLLA用于制备介入治疗的支架是可行的。

国内清华大学的崔福斋教授，解放军总医院的张金山等[29]采用直接加药的方法，将抗增殖药物雷帕霉素结合在PLLA 材料中，经测试，裸支架、载药支架及涂层支架的径向支撑力接近金属支架，载药支架径向支撑力略小于裸支架及表面涂层支架。

纵观国内外的研究，目前可降解聚合物材料应用于支架能解决支架长久存留于体内的潜在危险并具备良好的生物相容性，应用前景十分广阔。但是，导致其长时间处于研发阶段未能上市的主要原因还是可降解材料的性能没有完全达到制备支架的要求，尤其是支撑力的不足，另外对材料在降解过程中性能的变化机制也不够清晰，这些都有待对制备支架的原材料进行一系列的性能和机制研究，通过共聚、共混改善材料的性能来满足支架的要求。

3 结论

可降解支架与永久性金属支架相比所表现出的不可替代的优越性，决定了其广阔的应用前景。但是它们仍有许多问题需要得以解决，如改善聚合物材料制备支架时支撑力的不足，明确降解过程中机械性能的变化机制，降解产生的碎片对人体的影响等，这些都需要对原材料进行进一步的研究，尤其是通过对共混或共聚物的比例进行调节，获得更优异的降解速度和机械热学性能，并且通过大量的实验数据，建立一套完整的可降解支架原材料性能评价方法，对可降解支架的制备提供选材指导。

4 参考文献

[1] 李田昌.冠心病介入治疗现状[J].中国全科医学,2007,10(16):1317-1320.
[2] Tamai H, Igaki K, Kyo E,et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-l-lactic acid coronary stents in humans. Circulation. 2000;102(4):399-404.
[3] 刘恒全,张勇,朱生发,等.心血管可降解金属材料的研究进展[J].中国介入影像与治疗学,2008,5(4):306-311.
[4] Kotsar A, Nieminen R, Isotalo T,et al. Biocompatibility of New Drug-eluting Biodegradable Urethral Stent Materials. Urolog. 2010;75(1):229-234.
[5] Bünger CM, Grabow N, Sternberg K,et al. Sirolimus-eluting biodegradable poly-L-lactide stent for peripheral vascular application: a preliminary study in porcine carotid arteries. J Surg Res. 2007;139(1):77-82.
[6] Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F,et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. N Engl J Med. 1994;331(8):489-495.
[7] Fischman DL, Leon MB, Baim DS,et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. N Engl J Med. 1994;331(8):496-501.
[8] Grewe PH, Thomas D, Machraoui A,et al. Coronary morphologic findings after stent implantation. Am J Cardiol. 2000;85(5):554-558.
[9] Virmani R, Farb A, Guagliumi G,et al. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome. Coron Artery Dis. 2004;15(6):313-318.
[10] Mitra AK, Agrawal DK. In stent restenosis: bane of the stent era. J Clin Pathol. 2006;59(3):232-239.
[11] Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR,et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. Circulation. 1996;94(6):1247-1254.
[12] Ong AT, McFadden EP, Regar E,et al. Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. J Am Coll Cardiol. 2005;45(12):2088-2092.
[13] Waksman R. Update on bioabsorbable stents: from bench to clinical. J Interv Cardiol. 2006;19(5):414-421.
[14] El-Omar MM, Dangas G, Iakovou I,et al. Update on In-stent Restenosis. Curr Interv Cardiol Rep. 2001;3(4):296-305.
[15] Schömig A, Kastrati A, Mudra H,et al. Four-year experience with Palmaz-Schatz stenting in coronary angioplasty complicated by dissection with threatened or present vessel closure. Circulation. 1994;90(6):2716-2724.
[16] Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. Coronary-artery stents. N Engl J Med. 2006;354(5):483-495.
[17] O'Brien B, Carroll W. The evolution of cardiovascular stent materials and surfaces in response to clinical drivers: a review. Acta Biomater. 2009;5(4):945-958.
[18] Venkatraman S, Boey F. Implanted cardiovascular polymers: Natural, synthetic and bio-inspired. Progress in Polymer Science.2008;33(9):853-874.
[19] Gunatillake P, Mayadunne R, Adhikari R. Recent developments in biodegradable synthetic polymers. Biotechnol Annu Rev. 2006;12:301-347.
[20] 崔福斋.可降解医用介入支架的研发进展[J].国外塑料,2005,23(11):58-64.
[21] 任杰.可降解与吸收材料[M].北京:化学工业出版社,2003:89-109.
[22] 王永亮,易国斌,康正,等.聚己内酯的合成与应用研究进展[J].化学与生物工程,2006,26(3):1-3.
[23] 汪建,付晓燕,熊敏,等.一种新型软腭植入系统材料的制备：物理性能及其动物安全性评价[J].中国组织工程研究与临床康复,2007,11(44):8848-8851.
[24] 徐向奎,冯亚凯,薛燕.对二氧环己酮及其聚合物的研究进展[J].化学工业与工程,2008,25(3):259-262.
[25] Susawa T, Shiraki K, Shimizu Y. Biodegradable intracoronary stents in adult dogs. Journal of the American College of Cardiology.1993;21(Suppl 2):483A.
[26] van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS,et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries. Circulation. 1996;94(7):1690-1697.
[27] Lincoff AM, Furst JG, Ellis SG,et al. Sustained local delivery of dexamethasone by a novel intravascular eluting stent to prevent restenosis in the porcine coronary injury model. J Am Coll Cardiol. 1997;29(4):808-816.
[28] Venkatraman S, Poh TL, Vinalia T,et al. Collapse pressures of biodegradable stents. Biomaterials. 2003;24(12):2105-2111.
[29] 肖越勇,张金山,崔福斋,等.生物可降解性血管内支架的制备及其性能研究[J]. 中华放射学杂志,2003,37(11):1036-1042.

关于作者：由第一作者收集文献并初步撰写该综述，由第二作者进行审校，由第一作者对文章负责。

利益冲突：课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理批准：没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息：目前临床上大量使用的金属支架永久存留于人体，对人体存在潜在的风险，而可降解支架在血管重塑完成能自行降解后从人体排出，消除了潜在危险。可降解材料中的聚合物材料因其生物相容性好，结构和降解时间可调，具有十分广阔的前景。

本综述增加的新信息：可降解聚合物材料中的脂肪族聚酯因其优良的力学性能，可调控的降解时间以及良好生物相容性用于制备可降解支架的可能性最大。而其的单一的左旋聚乳酸结晶度较高，降解慢，强度高。在聚合时加入右旋单体成为外消旋聚乳酸可以降低结晶度，加快降解，实现对材料性能的调节。聚羟基乙酸亲水性好，结晶度低，降解比较快，聚己内酯是半结晶型高分子，降解速度慢，力学性能好，通过聚乳酸和聚羟基乙酸共聚得到聚乳酸-聚乙醇酸，或聚乳酸与聚己内酯共聚得到聚乳酸-聚己内酯，甚至三者共聚都能实现对材料性能调节，最终获得相容性、机械特性、热学特性和降解时间同时满足支架要求的可降解聚合物材料。