

生物可降解镁合金血管支架：缺点及未来研究趋势

谭志刚, 周倩, 蒋宇钢(中南大学湘雅二医院神经外科, 湖南省长沙市 410008)

文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 支架置入重建血运是临床上治疗严重冠状动脉狭窄及脑血管狭窄的重要手段, 目前使用的传统支架多为永久性金属支架, 置入后终身存于血管内且患者需终身服用抗血小板药; 术后血管再狭窄发生率高, 患者服药依从性欠理想。可降解镁合金支架置入血管后可在一定时间内自行降解, 术后无需长期服药, 是近年来支架研发的热点。
- 2 文章增加的新信息: 相关文献提示镁离子可一定程度抑制血管平滑肌细胞增生。镁合金支架的力学性能良好, 但降解速度过快。稀土镁合金支架的研发及支架涂层表面改性是未来研究热点。小儿心血管及成人脑血管领域是可降解镁合金支架可扩展的应用领域。
- 3 临床应用的意义: 可降解镁合金支架置入后可为血管重塑提供支撑作用, 之后自行逐渐降解, 对血管无长期刺激作用, 患者也无需终身服用抗血小板药物, 是理想的血管内支架, 在传统冠脉领域及小儿心血管, 成人脑血管领域有巨大优势, 未来可能取代传统支架。

关键词:

生物材料; 材料相容性; 镁合金; 生物可降解支架; 镁合金支架; 腐蚀速度; 再狭窄

主题词:

镁; 合金; 腐蚀

摘要

背景: 可降解支架被认为是血管介入领域继球囊扩张血管成形、金属裸支架、药物洗脱支架后的第4次革新, 镁合金支架是目前可降解支架的研发热点。

目的: 综述可降解镁合金血管支架的研究现状, 探讨其存在的缺点及研究应用趋势。

方法: 第一作者用计算机检索 PubMed 数据库、CNKI 中国期刊全文数据库、万方全文数据库 2001 年 1 月至 2014 年 11 月收录的可降解镁合金血管支架相关内容, 分析其研究现状及进展。

结果与结论: 镁合金作为可降解血管支架的体外研究集中在镁合金降解速度、生物相容性及镁合金对血管内皮细胞和平滑肌细胞的影响。目前的研究显示镁合金支架降解过快仍然是限制其大规模临床应用的主要原因, 靶血管在置入支架后需要 6-12 个月的重建修复期, 支架应在这段时间内提供机械支撑, 现有的可降解镁合金支架尚难以达到这一要求。为提高镁合金支架的耐腐蚀性能及生物相容性, 一方面可以考虑选择耐腐蚀性能更好的合金元素, 另一方面通过支架涂层等表面改性技术来提高支架的抗腐蚀性能与生物相容性, 也是未来镁合金支架研发的一大趋势。

谭志刚, 周倩, 蒋宇钢. 生物可降解镁合金血管支架: 缺点及未来研究趋势[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(8):1284-1288.

Biodegradable magnesium alloy stents: disadvantages and research trends

Tan Zhi-gang, Zhou Qian, Jiang Yu-gang (Department of Neurosurgery, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Biodegradable stents are regarded as the fourth revolution in the interventional cardiology after the invention of balloon angioplasty, bare metal stents, and drug-eluting stents. Biodegradable magnesium alloy stent is the focus of biodegradable stent research.

OBJECTIVE: To summarize the application status of biodegradable magnesium alloy stents and to discuss the existing shortcomings and research trends.

METHODS: A computer-based retrieval of PubMed, CNKI and Wanfang databases between January 2001 and November 2014 was performed by the first author, to analyze the research progress about biodegradable magnesium alloy stents.

RESULTS AND CONCLUSION: Studies on biodegradable magnesium alloy stent *in vitro* is focused on the magnesium alloy degradation speed, biocompatibility, and its effects on vascular endothelial cells and smooth muscle cells. The present findings have shown that the main reason restricts the large-scale clinical application of magnesium alloy stents is the excessive degradation speed. It takes 6-12 months to reconstruction for target vessels after stent implantation. During this period, the stent is expected to provide mechanical support. The existing biodegradable magnesium alloy stents cannot meet this requirement. In order to improve the corrosion resistance ability of magnesium alloy stents, on the one hand, we can consider

谭志刚, 男, 1989 年生, 湖南省株洲市人, 汉族, 中南大学湘雅二医院在读硕士, 主要从事新型可降解镁合金血管支架的生物相容性研究。

通讯作者: 蒋宇钢, 博士, 博士研究生导师, 教授, 中南大学湘雅二医院神经外科, 湖南省长沙市 410008

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.08.025
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318

文献标识码:A

文章编号:2095-4344

(2015)08-01284-05

稿件接受: 2015-02-05

Tan Zhi-gang, Studying for master's degree, Department of Neurosurgery, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Corresponding author: Jiang Yu-gang, M.D., Doctoral supervisor, Professor, Department of Neurosurgery, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410008, Hunan Province, China

Accepted: 2015-02-05

to seek new alloy elements that possess better corrosion resistance ability; on the other hand, using surface modification techniques such as stent coating to improve the corrosion resistance ability and biocompatibility is a trend of future research and development of magnesium alloy stents.

Subject headings: Magnesium; Alloys; Corrosion

Tan ZG, Zhou Q, Jiang YG. Biodegradable magnesium alloy stents: disadvantages and research trends. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015;19(8):1284-1288.

0 引言 Introduction

支架置入重建血运是临床上治疗缺血性心脑血管疾病的重要手段,目前使用的传统支架多为永久性金属支架,置入后终身存于血管内,支架材料包括316 L不锈钢、钴铬合金及钛合金等。然而支架置入并非一劳永逸,患者通常需长期服用抗血小板药物预防血栓形成,而且支架内再狭窄问题一直困扰临床医生, Morino^[1]的一项临床研究发现患者冠状动脉置入金属裸支架后218 d造影复查发现,支架内再狭窄率高达31.9% (167/523)。现有研究对支架内再狭窄的发生机制还不甚明了,但有共识的是永久性支架在完成支撑作用后不能降解,长期刺激牵拉血管壁,导致血管内皮功能紊乱,局部慢性炎症,新生组织过度增生是支架内再狭窄的主要原因和病理过程^[2]。所以研究者提出了生物可降解支架的概念,即支架提供一段时间的机械支撑后自行逐渐降解,直至完全消失。支架完全降解后对靶血管的机械刺激及其导致的局部慢性炎症反应、血管内膜和平滑肌过度增生等不良反应也就不复存在,患者当然也就无需长期服用抗血小板药物^[3]。

可降解支架概念被提出后,研究者开展了广泛的研究。可降解聚合物支架、可降解铁合金支架及可降解镁合金支架为目前主要研究的3大生物可降解支架系统。高分子聚合物支架因其能提供的支撑力有限,铁合金支架因其降解太慢,目前这两种支架的发展均遇到瓶颈,研究者将目光投向了镁合金可降解支架的开发。近15年来研究者对镁合金的合金元素的选择、镁合金的降解速度、镁合金生物相容性,镁合金对局部血管内皮及平滑肌影响等方面进行了广泛深入研究,包括体外基础研究、动物实验和临床试验。文章对镁合金作为可降解血管支架的研究现状进行综述,并对可降解镁合金血管支架的研究热点和前景进行展望。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源 由第一作者以“biodegradable magnesium alloy stent, magnesium alloy stent, biodegradable stent”为英文关键词检索PubMed数据库,以“镁合金,生物可降解支架,镁合金支架”为中文关键词检索,在CNKI中国期刊全文数据库和万方全文数据库检索,时间限定于2001年1月至2014年11月,初检出文献301篇。

1.2 入选标准 对所有初检出文献行初审、筛选,选取近几年发表的相关性强的文献、高被引用文献。排除陈旧和重复性研究和Meta分析类文献。

1.3 质量评估 初检得到文献301篇,阅读摘要进行初筛,排除观点落后及重复性研究的文献,保留31篇做进一步分析。

2 结果 Results

2.1 镁合金的体外基础研究 镁合金作为可降解血管支架的体外研究集中在镁合金的降解速度、生物相容性及镁合金对血管内皮细胞和平滑肌细胞的影响。研究认为靶血管在置入支架后需要6-12个月的重建修复期,支架应在这段时间内提供机械支撑^[4],之后支架应进入快速降解期,并在12-24个月内完全降解^[5]。不同镁合金降解速度有较大差别, Hong等^[6]将Mg-质量分数4%Zn-质量分数0.5%Zr(ZK40)浸于DMEM+体积分数10%小牛血清中,1,2,3周后取出镁合金称量质量损失并计算腐蚀速度,铸态ZK40 3个时间点的腐蚀速度分别为0.39, 1.07, 1.53 mm/年,腐蚀呈先慢后快趋势。Chou等^[7]用同样的方法测得另外一种镁合金Mg-质量分数1%Y-质量分数0.6%Ca-质量分数0.4%Zr(WX11)3个时间点的腐蚀速度分别为0.49, 0.69, 0.72 mm/年,也是呈先慢后快的趋势,Chou还将镁合金植入小鼠腹部皮下,40 d和70 d后取出称量质量损失并计算腐蚀速度分别为0.31, 0.73 mm/年;当增加元素Y的质量分数为4%后,可显著提高镁合金在体内的耐腐蚀性能。

通常认为镁合金体内降解速度比体外实验降解速度要慢。镁合金支架对血管内皮细胞和血管平滑肌细胞生长的影响是临床医生关注的焦点,因为支架置入血管后支架的血管内皮化和平滑肌增生是影响血管影响支架再狭窄的重要因素。支架表面内皮化可以避免血小板黏附,Zhao等^[8]用人主动脉内皮细胞检测4种含不同稀土元素镁合金的细胞毒性,发现低浓度的材料浸提液基本不影响内皮细胞活性,随着浸提液浓度的增高,内皮细胞活性和增殖开始下降,并且内皮细胞在R3, R4两种镁合金表面黏附良好,细胞形态也基本正常,但黏附细胞数较纤维连接蛋白组少。Zhao等^[9]进一步研究了常见镁合金添加元素氯化物MgCl₂、ZnCl₂、AlCl₃、CaCl₂及YCl₃、DyCl₃、NdCl₃、GdCl₃ 4种稀土元素氯化物对主动脉内皮细胞的半数有效浓度

(half maximal effective concentrations, EC50), 定量明确细胞活性和金属离子浓度呈负相关, 4种稀土元素氯化物EC50波动在710–990 $\mu\text{mol/L}$ 之间, 研究还发现镁离子浓度低于30 mmol/L时对细胞活性影响不大, 低浓度镁离子可增加细胞的迁移能力。10 mmol/L MgCl_2 组发现部分与血管生成及细胞黏附信号通路有关的基因表达上调。在镁合金支架降解过程中, 不仅内皮细胞, 平滑肌细胞也暴露在局部相对高镁离子浓度环境中。支架置入血管后, 血管内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖和迁移活动是血管重建的主要生理过程, 血管内皮细胞增殖和迁移有利于尽早覆盖裸露的支架, 完成支架内皮化过程。而平滑肌的增殖是血管“负性重构”重要使动因素。Sternberg等^[10]用含有10 mmol/L MgCl_2 的培养基分别培养人冠状动脉内皮细胞和冠状动脉平滑肌细胞, 通过检测细胞增殖能力及细胞生长因子、生长因子受体表达、细胞外基质种胶原蛋白及相关基因的表达, 发现平滑肌细胞的增殖和活动受到抑制, 而内皮细胞只受到轻微影响。这一结果也很好地解释了可降解镁合金支架在体内的良好表现^[11–12]。

2.2 镁合金支架的动物实验 Heublein等^[13]于2003年首先报道用AE21(含2%铝及1%稀土元素铈Ce、镨Pr、钕Nd等)制备冠状动脉支架的原型, 将20枚支架置入到11只猪冠状动脉中, 结果显示支架有良好的生物相容性及极低的血栓栓塞发生率和炎症反应。在术后第10–35天因为组织增生管腔丢失率达40%($P < 0.01$), 但内膜增生被随后的血管正性重建所抵消, 在第35–56天之间管腔再扩张达25%($P < 0.05$)。

德国Biotronik GmbH & Co.公司开发出改良镁合金支架, 加入了新的稀土元素锆Zr、钇Yt, 将其命名为Absorbable Metal Stent (AMS), 在首次试验性研究中^[14], 12枚AMS及6枚传统金属裸支架被成功置入小型猪冠状动脉中, AMS显示明显的抗血管负性重建优势: 术后4周时AMS组和传统支架组的血管最小管径分别为1.50, 1.26 mm, 随访8周为1.55, 1.09 mm; 术后8周组织形态学检查也证实AMS显著降低了血管内膜增生。Di Mario等^[15]将WE43制成的支架植入33头小型猪冠状动脉中, 术后4周造影显示镁合金支架组平均血管直径大于对照组(1.49 mm : 1.33 mm); 在随后的两个月里对照组平均血管直径无明显变化, 而镁合金支架组血管正性重构明显, 平均血管直径由1.49 mm增大至1.68 mm($P < 0.01$)。镁合金支架表现出抑制平滑肌细胞生长和加速支架血管内皮化的作用, 术后第6天显微镜下可见支架内面几乎完全被内皮细胞覆盖。李海伟等^[16]将12枚可降解AZ31镁合金支架植入12只新西兰大白兔腹主动脉, 追踪观察支架降解过程, 对支架段血管进行X射线照相及病理检查。术

后1个月时支架形态完整, 扩张完全; 2个月时支架部分支杆降解断裂, 失去支撑作用; 3个月时大部分支架支杆降解; 4个月时所有支架完全降解。12只实验兔在随访期存活良好。实验结果显示该AZ31 镁合金支架生物安全性良好, 但降解速度过快, 但在术后2个月时支架已完全失去支撑力, 不利于对抗晚期血管“负性重构”。

2.3 镁合金支架的临床应用研究 可降解镁合金支架临床应用不仅限于冠状动脉, 其他血管均有置入可降解镁合金支架的报道, 但大部分为个案或小样本报道。Petters等^[17]2005年报道了一个下肢动脉严重缺血(critical limb ischemia, CLI)置入稀土镁合金支架的小样本研究, 20例患者平均年龄76岁, 男女各半, 术前造影提示动脉狭窄80%–100%, 每人置入1至2枚镁合金支架, 随访3个月造影复查血管通畅率为89.5% (17/19), Rutherford 缺血分级平均提高2.3级, 1例患者术后肺部感染死亡; 支架部分降解, 患者未见毒性和过敏反应, Petters认为可吸收镁合金支架治疗下肢动脉严重缺血非常有前景。但随后Bosiers的一项更长时间、更大样本的类似临床研究得出了不同意见^[18]。在这个临床研究中下肢动脉严重缺血患者被随机分为2组, 一组(57例患者)单纯接受经皮腔内血管成形(percutaneous transluminal angioplasty, PTA), 一组(60例患者)行经皮腔内血管成形后再置入AMS支架, 术后两组患者均常规服用氯吡格雷(75 mg/d, 1个月)及阿司匹林(75–300 mg/d, 长期), 6个月后造影复查发现经皮腔内血管成形+AMS组血管通畅率(31.8%)明显小于单纯经皮腔内血管成形组(58.0%)。

传统永久支架不能随着血管生长而扩张, 接受永久性支架置入的小儿在长大以后必将存在置入部位血管狭窄的严重问题, 故认为儿童血管内不适宜于置入永久性支架。但可降解镁合金支架打破了这一手术禁忌。Zartner等^[19]首次报道了可降解镁合金支架AMS用于新生儿体内。患儿孕26周早产, 产后4周患儿因动脉导管未闭接受手术, 术中左肺动脉被误扎, 后松解左肺动脉发现左肺动脉闭锁, 故将1枚长10 mm直径3 mm AMS置入左肺动脉, 术后左肺动脉通畅, 左肺灌注良好, 除一过性血清高镁高磷外, 患儿未见不良反应, 4个月后复查支架完全降解, 提示婴幼儿对可降解金属支架的置入及降解过程是可以承受的。McMahon等^[20]将1枚镁合金支架置入1例2个月大的肺动脉闭锁、室间隔缺损伴主-肺动脉大量侧支形成的患儿肺动脉内, 患者血氧饱和度由68%增加到72%, 可惜的是4个月后出现严重支架内再狭窄。

Erbel等^[21]在Lancet上报了全球第一个可降解镁合金支架的前瞻性、非随机、多中心临床研究: PROGRESS-AMS。该研究总共纳入63例原发性单支冠脉病变患者, 总共置入71枚支架(图1)。结果显示置入后血管狭窄率从61.5%降为12.6%, 置入后4个月支架完全

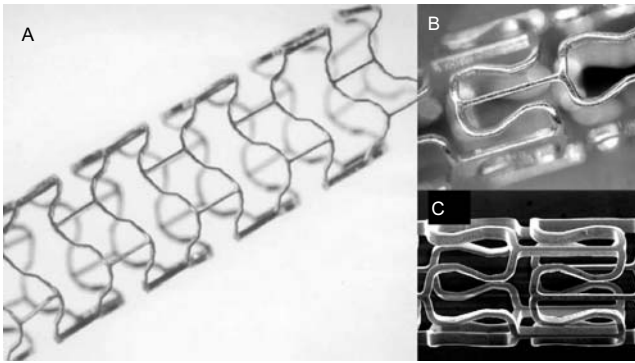


图1 可吸收镁合金之家 (BIOTRONIK, Berlin, Germany)^[21]

图注: 图中 A 为支架展开后, B 为支架展开前, C 为电镜下放大表现。

降解, 1年随访期内随访期内无心肌梗死、亚急性或晚期血栓及心源性死亡事件, 支架内无血栓形成。

Waksman和Erbel等^[22]对PROGRESS-AMS的患者进行了更长时间(28个月)的追踪, 通过血管超声、定量冠状动脉造影检查发现, 支架置入4个月降解后靶血管局部未见不良反应, 28个月管腔容积较置入后4个月稍有增加, 考虑为晚期血管正性重构; 也未见晚期内膜增生、管壁回缩, 靶血管局部未见钙盐沉积和动脉瘤。作者提出镁合金支架置入后4个月的情况可以预测长期结果, 但4个月的降解时间仍然较快, 过早失去支撑力不能对抗血管负性重构是支架内再狭窄的主要原因。Ghimire等^[23]发现AMS支架和传统永久支架置入后靶血管的收缩功能并无差异。

2.4 研究趋势和展望 总体而言可降解镁合金血管支架的研究尚处于初级阶段。理想的可降解镁合金支架应满足以下3个条件: ①与血管修复相匹配的降解速度。过早降解失去支撑作用使其不能对抗支架置入后的“负性重构”, 不能起到血运重建的作用, 降解过慢则长期刺激血管平滑肌增生, 增加支架再狭窄发生概率。②良好的力学性能。拥有合适屈服强度、抗拉强度、延展率、疲劳强度的镁合金, 加上材料的制备和处理工艺, 才能制作符合血管条件的支架。③良好的生物相容性。镁合金本身及其降解产物不能对人体产生不良反应, 不能引起溶血、血管栓塞。

目前的研究显示, 镁合金支架降解过快仍然是限制可降解镁合金血管支架大规模临床应用主要原因^[24], 靶血管在置入支架后需要6-12个月的重建修复期, 支架应在这段时间内提供机械支撑, 现有的可降解镁合金支架尚难以达到这一要求。为提高镁合金支架的耐腐蚀性能, 一方面可以考虑选择耐腐蚀性能更好的合金元素, 稀土元素是非常有前景的合金元素, 也是目前研究的热点^[6-7, 25-26], 另一方面通过支架涂成等表面改性技术提高耐腐蚀性能及生物相容性, 也是未来镁合金支架研发的一大趋势^[27-31]。

3 讨论 Discussion

支架置入扩张血管是目前治疗颈内动脉狭窄及大脑中动脉狭窄的重要手段, 国际上颈动脉血管成形和支架置入治疗作为颈动脉内膜剥脱的替代治疗手段, 通常用于不适于行颈动脉内膜剥脱的颈内动脉狭窄患者。而在中国, 由于介入手术具有手术时间短、创伤小、术后恢复快、麻醉要求简单、易于推广等优点受到许多的医生和患者的青睐。永久金属支架置入脑血管后, 同样存在需长期服药依从性差和支架内再狭窄问题; 传统永久支架不能随着血管生长而扩张, 接受永久性支架置入的患儿, 在长大以后必将存在着置入部位血管狭窄的严重问题。所以虽然可降解镁合金支架的初衷是代替目前传统的成人冠状动脉支架, 实际上其在脑血管及小儿心血管领域也有很大的应用空间。这需要在支架设计时考虑到脑血管及小儿心血管的解剖特征和两者不同于成人冠状动脉的血流动力学特点。

作者贡献: 第一作者和通讯作者构思设计综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 通讯作者审校, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 未涉及理论冲突的内容。

学术术语: 镁合金是以镁为基加入其他元素组成的合金, 其特点是: 密度小(1.8 g/cm^3 镁合金左右), 比强度高, 比弹性模量大, 散热好, 消震性好, 承受冲击载荷能力比铝合金大, 耐有机物和碱的腐蚀性能好。主要合金元素有铝、锌、锰、铈、钕及少量锆或镧等。目前使用最广的是镁铝合金, 其次是镁锰合金和镁锌镧合金。主要用于航空、航天、运输、化工、火箭等工业部门。在实用金属中是最轻的金属, 镁的比重大约是铝的2/3, 是铁的1/4。它是实用金属中的最轻的金属, 高强度、高刚性。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Morino T, Kobayashi Y, Fujimoto Y, et al. Bare metal stent restenosis is benign clinical entity in Japanese patients. *Int Heart J.* 2010;51(4):227-230.
- [2] Rajagopal V, Rockson SG. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am J Med.* 2003;115(7):547-553.
- [3] 李禄丰, 刘焕云, 赵晓辉. 可降解冠状动脉支架的应用现状[J]. 中国组织工程研究, 2014(08):1270-1276.
- [4] El-Omar MM, Dargas G, Iakovou I, et al. Update on In-stent Restenosis. *Curr Interv Cardiol Rep.* 2001;3(4):296-305.
- [5] Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT. DRUG THERAPY: Coronary-Artery Stents. *NEJM.* 2006;354(5):483.
- [6] Hong D, Saha P, Chou D, et al. In vitro degradation and cytotoxicity response of Mg-4% Zn-0.5% Zr (ZK40) alloy as a potential biodegradable material. *Acta Biomaterialia.* 2013;9(10):8534-8547.

- [7] Chou D, Hong D, Saha P, et al. In vitro and in vivo corrosion, cytocompatibility and mechanical properties of biodegradable Mg–Y–Ca–Zr alloys as implant materials. *Acta Biomaterialia*. 2013;9(10):8518-8533.
- [8] Zhao N, Watson N, Xu Z, et al. In Vitro Biocompatibility and Endothelialization of Novel Magnesium-Rare Earth Alloys for Improved Stent Applications. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e98674.
- [9] Zhao N, Zhu D. Endothelial responses of magnesium and other alloying elements in magnesium-based stent materials. *Metallomics*. 2015;7(1):113-123.
- [10] Sternberg K, Gratz M, Koeck K, et al. Magnesium used in bioabsorbable stents controls smooth muscle cell proliferation and stimulates endothelial cells in vitro. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012;100B(1):41-50.
- [11] Onuma Y, Serruys PW. Bioresorbable Scaffold: The Advent of a New Era in Percutaneous Coronary and Peripheral Revascularization? *Circulation*. 2011;123(7):779-797.
- [12] Serruys PW, Garcia-Garcia HM, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade? *Eur Heart J*. 2012;33(1):16-25.
- [13] Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology? *Heart*. 2003;89(6):651-656.
- [14] Erne P, Schier M, Resink TJ. The Road to Bioabsorbable Stents: Reaching Clinical Reality? *CardioVascular and Interventional Radiology*. 2006;29(1):11-16.
- [15] Di Mario C, Griffiths H, Goktekin O, et al. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent. *J Interv Cardiol*. 2004; 17(6): 391-395.
- [16] 李海伟, 徐克, 杨柯, 等. 可降解AZ31镁合金支架在兔腹主动脉的降解性能研究[J]. *介入放射学杂志*, 2010, 19(4):315-317.
- [17] Peeters P, Bosiers M, Verbist J, et al. Preliminary results after application of absorbable metal stents in patients with critical limb ischemia. *J Endovasc Ther*. 2005;12(1):1-5.
- [18] Bosiers M, Peeters P, D'Archambeau O, et al. AMS INSIGHT—Absorbable Metal Stent Implantation for Treatment of Below-the-Knee Critical Limb Ischemia: 6-Month Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009;32(3):424-435.
- [19] Zartner P, Cesnjevar R, Singer H, et al. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005.66(4):590-594.
- [20] McMahon CJ, Oslizlok P, Walsh KP. Early restenosis following biodegradable stent implantation in an aortopulmonary collateral of a patient with pulmonary atresia and hypoplastic pulmonary arteries. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2007;69(5): 735-738.
- [21] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial. *Lancet*. 2007; 369:1869-1875.
- [22] Waksman R, Erbel R, Di Mario C, et al. Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(4):312-320.
- [23] Ghimire G, Spiro J, Kharbanda R, et al. Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents. *EuroIntervention*. 2009;4(4):481-484.
- [24] 邓国庆, 禹正杨. 医用可降解镁合金的研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2012, 31(5):769-774.
- [25] Zhou WR, Zheng YF, Leeftang MA, et al. Mechanical property, biocorrosion and in vitro biocompatibility evaluations of Mg–Li–(Al)–(RE) alloys for future cardiovascular stent application. *Acta Biomaterialia*. 2013;9(10):8488-8498.
- [26] Yang L, Huang Y, Feyerabend F, et al. Microstructure, mechanical and corrosion properties of Mg–Dy–Gd–Zr alloys for medical applications. *Acta Biomaterialia*. 2013,9(10): 8499-8508.
- [27] 崔新战, 黄霞, 关绍康, 等. 高分子材料涂覆生物镁合金心血管支架的研究与应用[J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(51):9635-9639.
- [28] Wittchow E, Adden N, Riedmuller J, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold: design and feasibility in a porcine coronary model. *EuroIntervention*. 2013;8(12): 1441-1450.
- [29] Wang J, He Y, Maitz MF, et al. A surface-eroding poly(1,3-trimethylene carbonate) coating for fully biodegradable magnesium-based stent applications: Toward better biofunction, biodegradation and biocompatibility. *Acta Biomaterialia*. 2013;9(10):8678-8689.
- [30] Guo M, Cao L, Lu P, et al. Anticorrosion and cytocompatibility behavior of MAO/PLLA modified magnesium alloy WE42. *J Mater Sci Mater Med*. 2011;22(7):1735-1740.
- [31] 郑玉峰, 顾雪楠, 李楠, 等. 生物可降解镁合金的发展现状与展望[J]. *中国材料进展*, 2011, 30(4):30-43.