

## ·实验研究 Experimental research·

## 外周动脉支架聚丙交酯乙交酯涂层的制备及其性能研究

夏永辉, 徐克, 冯博, 齐民, 黄莹莹

**【摘要】** 目的 制备外周动脉镍钛合金支架聚丙交酯乙交酯复合物(PLGA)涂层,对其性能进行实验研究。方法 利用浸涂法将 PLGA 涂敷于镍钛记忆合金外周动脉支架表面,用体式显微镜、原子力显微镜、电子扫描显微镜对涂层进行表面形貌、机械性能、血液相容性、降解行为等实验研究。结果 PLGA 可在镍钛合金支架表面形成光滑涂层,经过一定机械作用涂层仍能很好地与支架表面结合;PLGA 涂层与裸镍钛合金表面相比,有更少的小血小板黏附;PLGA 涂层降解速度较平稳,基本符合线性降解规律,完全降解约需 6 周。结论 PLGA 涂层与镍钛合金支架可形成良好表面形态及稳定结合力,血液相容性好,降解速度适中,在预防支架植入后再狭窄方面将会发挥积极作用。

**【关键词】** 支架;聚丙交酯乙交酯;涂层

中图分类号:R543.5 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2009)-04-0290-04

PLGA-coating preparation of peripheral arterial stents and its properties XIA Yong-hui, XU Ke, FENG Bo, QI Min, HUANG Ying-ying. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110011, China

**【Abstract】 Objective** To make the coating with polylactide coglycotide (PLGA) for the peripheral arterial stents and to study the biological properties of the coating. **Methods** By using dip-covering technique the Ni-Ti alloy stent was coated with PLGA. The surface morphology, physical features, blood compatibility and degradation of the coating were observed and tested with the help of stereomicroscope and electro-scanning microscope. **Results** PLGA could form a smooth coating layer on the stent surface, the coating layer kept tight cohesion with the stent even after it was repeatedly bended. Compared with naked Ni-Ti alloy stent, there was less platelet adhesion on PLGA-coating stent. The degradation rate of the PLGA coating was rather steady, which followed the linear rule, and the complete degrading time was about 6 weeks. **Conclusion** PLGA coating possess ideal surface morphology, stable bond to the stent, fine compatibility with blood and moderate degradation rate, thus, it might be of value in preventing the restenosis after stent implantation. (J Intervent Radiol, 2009, 18; 290-293)

**【Key words】** stent; polylactide coglycotide; coating

外周动脉阻塞性疾病(PAD)传统的治疗手段主要有内科溶栓及外科手术。内科溶栓由于受病程长短的限制往往作用有限,而外科血管旁路转流术虽然在短期内能够明显的改善局部的缺血症状,但中远期通畅率较差,1年闭塞率达 23.6%~32%<sup>[1]</sup>。近年来,介入放射学的兴起为 PAD 的治疗提供了新的途径,以经皮血管腔内成形术及血管内支架植入术为

主的血管阻塞疾病治疗手段逐渐以其微创、有效及可重复性等优点成为 PAD 治疗的主流方法。然而,经皮血管腔内成形术及血管内支架植入术都面临着再狭窄的问题,有报道经血管内支架植入术中远期再狭窄率达 15%~60%<sup>[2]</sup>。介入手术后血管修复过程中内膜过度增生和继发血栓形成在此过程中发挥主要作用。为了减少支架的刺激,多数研究均围绕着支架的表面改性来增加支架的生物相容性展开。在金属支架表面构建生物相容性涂层是改善支架表面性能的重要方法。本研究利用多聚乳酸类高分子材料聚丙交酯乙交酯复合物(poly lactide

作者单位:110011 沈阳 中国医科大学附属一院放射科  
(夏永辉、徐克、冯博);大连理工大学材料科学与工程学院  
(齐民、黄莹莹)

通信作者:徐克

coglycotide, PLGA)对镍钛合金支架表面进行涂层修饰,并对该涂层的表面形貌、机械性能、血液相容性及降解行为进行了一系列体外实验研究。

## 1 材料和方法

### 1.1 实验材料和设备

1.1.1 支架材料 镍钛合金自膨式外周血管支架,规格为 8 mm × 40 mm。

1.1.2 测量设备 原子力学显微镜、电子扫描显微镜 (SEM JSM-5600LV 日本 JEOL)、体式显微镜 (Stereomicroscope SZX12 日本 Olympus),真空干燥箱,分析天平。

1.1.3 自制人体循环模拟系统 如图 1。模拟体液:自制 Hank 液。

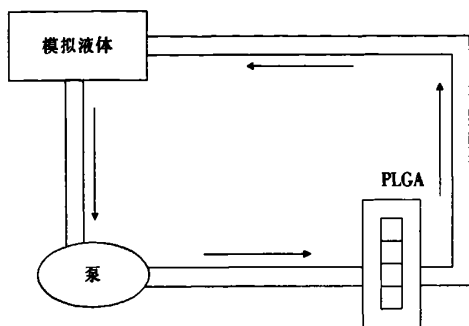


图 1 自制人体循环模拟系统示意图

1.1.4 药品和试剂 自制聚乳酸类多聚物 PLGA (PLA : PGA = 80 : 20,  $M_v = 27$  万)。

### 1.2 实验方法

1.2.1 PLGA 涂层支架的制备 将 6 枚镍钛合金支架分别用丙酮、无水乙醇、去离子水超声波振荡清洗 15 min,吹干、备用。用浸涂提拉法将支架浸入 PLGA 溶液中,匀速拉出,然后放入真空干燥箱内室温下干燥直至溶剂完全挥发,获得 6 枚 PLGA 涂层镍钛合金支架。本方法所获得的涂层厚度约为 10  $\mu\text{m}$ 。

1.2.2 PLGA 涂层支架表面形貌的观察 利用体式显微镜及扫描电子显微镜观察 PLGA 涂层支架表面形貌,观察有无皲裂、脱落、翘起等现象。

1.2.3 PLGA 涂层机械性能的研究 用原子力学显微镜观察裸支架及 PLGA 涂层支架的表面三维形貌。将 PLGA 涂层支架装入输送器后进行释放,用体式显微镜及扫描电子显微镜观察支架表面形貌。

1.2.4 PLGA 涂层血液相容性实验 由于支架表面形态复杂不便观测,故将 PLGA 涂敷在镍钛合金薄板表面来模拟支架表面涂层。将裸镍钛合金薄板及

PLGA 涂层镍钛合金薄板分别置入新鲜健康人血小板溶液中,恒温 37℃,浸浴 1 h,经生理盐水淋洗后,2.5%戊二醛固定,再由乙醇系列脱水,乙酸异戊酯脱醇,经临界点干燥后喷金,在扫描电子显微镜下观察血小板形态,在两组镍钛合金板上分别随机选择 15 个视场进行血小板黏附情况分析。

1.2.5 PLGA 涂层的降解行为 将 6 枚 PLGA 涂层镍钛合金支架置于人体循环模拟系统中 (图 1),调节蠕动泵使模拟体液持续流动,对 PLGA 涂膜支架进行循环冲刷,恒温 37℃,每隔 5 d 取出,并更换模拟体液,用去离子水淋洗,在真空干燥箱中烘干,以分析天平测量其重量丢失情况,详细记录。

## 2 结果

### 2.1 PLGA 涂层镍钛合金支架表面形貌及机械性能

采用浸涂法制备的 PLGA 涂层表面光滑,涂层均匀。原子力学显微镜观测显示镍钛合金支架基体表面略显粗糙,可见微小的凹陷,经 PLGA 涂层后,表面变得光滑,细腻。将涂层后的支架预装并缓慢释放,支架表面涂层未见皲裂、脱落、翘起现象。其体式显微镜大体形貌如图 2,微观三维形貌如图 3。

### 2.2 PLGA 涂层血液相容性

所有 15 个 PLGA 涂层视场引起的血小板黏附数量显著低于裸镍钛合金板;PLGA 涂层视场内均未发现血小板聚集现象。故血小板黏附试验显示 PLGA 涂层与裸镍钛合金表面相比,有更少的小血小板黏附、聚集,且血小板的存在状态较为稳定,处于未激活状态。如图 4。

### 2.3 PLGA 涂层降解行为

在人体循环模拟系统中,PLGA 在 2 周之内降解约 20%,在 2 至 6 周降解速度逐渐加快直至完全降解,降解过程基本符合线性规律,晚期降解略有加速。其降解失重百分比随时间变化情况如图 5。

## 3 讨论

随着血管内支架技术的不断推广和应用,传统的裸支架植入后产生的支架内再狭窄问题愈加明显。有报道称金属裸支架的中远期再狭窄率可高达 15% ~ 60%<sup>[2]</sup>,严重制约血管内支架植入术的疗效。引起支架内再狭窄的原因主要包括支架植入后引起的血管内膜过度增生以及支架内血栓形成<sup>[3]</sup>。血管内支架植入病变血管后,会引起不同程度的内膜机械性损伤,机体会对损伤部位进行积极的修复,而修复的方式就是以新生的内膜层覆盖支架表面。

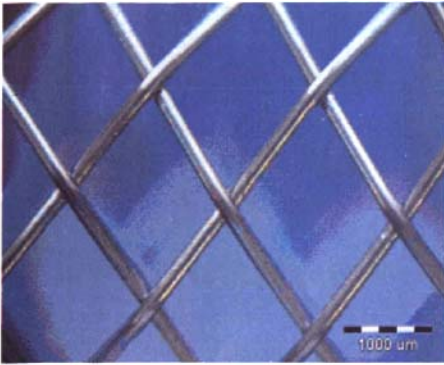
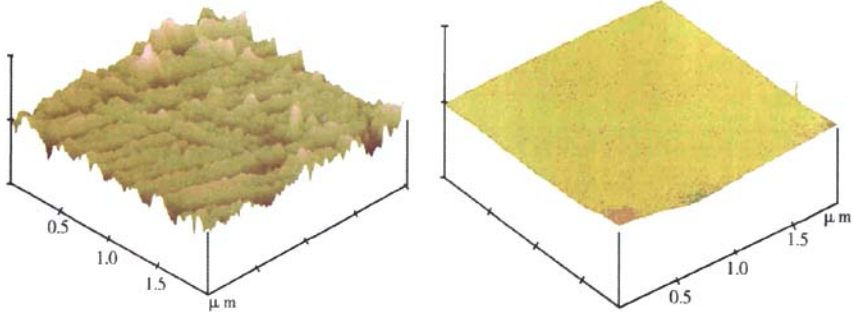
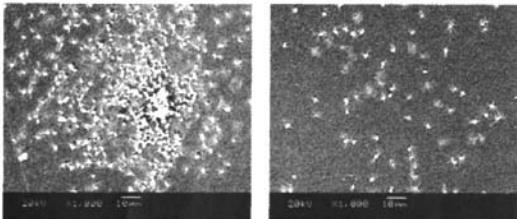


图 2 PLGA 涂层镍钛合金支架的大体表面形貌图



原子力学显微镜显示: 镍钛合金裸支架表面欠平整, 存在小的凹陷(左); 而经 PLGA 涂层后表面变得光滑平整细腻(右)

图 3 涂层支架三维形貌



a 裸镍钛合金板表面有大量血小板黏附, 且发生了聚集现象 b 而带有 PLGA 涂层的镍钛合金板表面血小板黏附明显较少, 未发现血小板的聚集

图 4 扫描电子显微镜显示

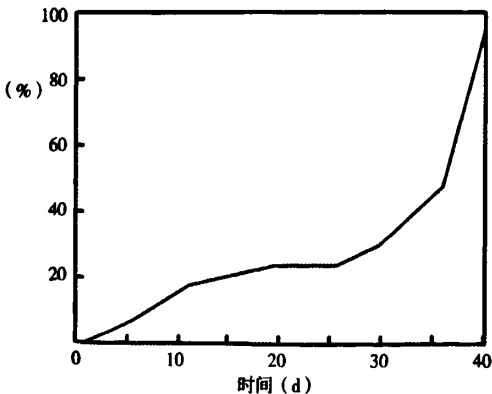


图 5 PLGA 降解曲线: 基本符合线性规律, 晚期略有加速

且多为过度修复过程, 亦即过度增生。有研究显示, 血管内支架植入术后 24 h, 在金属支架会引起局部的炎性反应, 血管平滑肌细胞在其刺激下开始增生, 4 周左右平滑肌细胞增生达到最为活跃阶段, 增生可持续 3 个月, 最终导致血管内膜过度增生, 进而发生支架内再狭窄<sup>[4,5]</sup>。支架内再狭窄的另一个原因就是血栓形成。由于支架植入后血管内膜局部破裂、胶原纤维暴露引起血小板激活聚集, 继而引起血栓形成, 金属支架表面的光滑程度及电荷状态在血栓形成过程中起到重要作用, 表面越粗糙, 生物相容性越差, 引起血栓形成的机会就越大。

由于金属支架植入后所引起的血管内膜机械性损伤不可避免, 因此金属血管内支架的表面改性就成为了介入放射材料学界的研究热点, 方法主要包括金属涂层、生物可降解膜、磷脂酰胆碱涂层、碳化硅涂层、碳分子涂层、多聚物涂层等<sup>[6]</sup>, 其中多聚物涂层是一种重要的表面改性手段。涂层材料的选择则是形成良好涂层的关键所在, 一方面该涂层材料要具有良好的生物相容性, 对机体无毒, 另一方面还要求其与支架材料有良好结合力。多聚乳酸类有机高分子材料是具有良好血液相容性的可降解多聚物<sup>[7,8]</sup>, 其降解产物乳酸和羟基乙酸可参与人体的新陈代谢, 最终形成二氧化碳和水被排出体外, 对人体无任何毒害作用。PLGA 即为此类多聚物中比较优良的一种。PISCES 研究表明, 以聚乳酸类多聚物 PLGA 为载体的药物洗脱支架, 在 30 d 的随访中取得了良好的临床结果, 病变处未见明显的毒性反应, 可随其的降解控制药物发挥生物学作用, 是支架良好的可降解类涂层材料<sup>[9]</sup>。

人体植入材料表面的光整程度直接影响其生物相容性, 尤其对于血管内支架此点更为重要。有研究表明, PLGA 涂敷在金属支架表面可形成光滑

的涂膜结构<sup>[10]</sup>。在本研究中,PLGA 涂层表面光滑、厚度均匀,为金属支架表面的光整性提供可靠保证,达到了金属支架表面修饰改性中对表面光滑度的要求。金属支架植入过程中,支架要经过一个由折叠状态展开、释放的过程,在此过程中,多聚物涂膜的柔顺性和抗机械作用性能十分重要,多聚物涂层与支架间结合的牢固与否亦是评价支架涂层的重要指标。Sarisozen 等<sup>[11]</sup>将 PLGA(75:25)制成生物可降解支架,通过测试证明 PLGA 支架具有良好的抗机械作用力性能,因此如果 PLGA 涂层能够实现与金属支架紧密结合,那么 PLGA 涂层结构良好的机械性能将可以很好的维持涂层表面的完整性,避免表面破裂、脱落而影响其生物相容性。我们将 PLGA 涂于镍钛合金支架表面形成涂膜后,经压缩、弯曲、释放等机械作用后,涂层仍能与支架紧密结合,显示了两之间良好的结合力,说明 PLGA 在金属支架表面具有良好的附着性和力学稳定性。

血管支架的血液相容性是支架性能中最重要的评价指标,直接关系到支架植入体内的安全性和有效性。本研究血液相容性实验显示,PLGA 涂层与裸镍钛合金表面相比较,其表面能更小程度地引起血小板黏附、聚集、激活,因此与裸支架相比,PLGA 涂层将大大降低支架表面血栓形成的发生机会。这主要是由于 PLGA 涂层提供了更为光滑和生物相容性、更好的接触表面。PLGA 本身为可降解的高分子多聚物,其涂层降解时间的长短是能否为金属支架表面提供有效涂层保护的关键。PLGA 涂层体外降解实验显示,10  $\mu\text{m}$  的 PLGA 涂层在 6 周左右才能完全降解,而支架植入术后内膜增生最为活跃的时间段为术后 1 个月左右,因此 PLGA 涂层可以在内膜增生最为活跃的时期更好地保护支架的表面,且降解后使得病变处的管腔有一定程度的增大。胡稷杰等<sup>[12]</sup>通过体外细胞培养实验证实了 PLGA 支架具有良好的生物相容性。

由上可见,PLGA 是金属支架表面改性的良好材料,可大大减少支架表面对血管内膜的刺激作用,血管内皮细胞可以在生物相容性良好的平台上完成健康修复,而不是过度修复,在预防支架内再狭窄中将发挥一定的作用。因此 PLGA 涂层适合涂

敷于镍钛合金外周动脉支架,可达到良好的机械性能及生物相容性能。

PLGA 涂层与外周动脉镍钛合金支架可以形成良好的表面性能及稳定的结合力,该涂层具有优良的血液相容性,其降解速度适中,可避开内膜增生旺盛时期,在预防支架植入术后再狭窄方面将会发挥积极的作用。

#### 【参考文献】

- [1] 刘长建. 周围动脉闭塞性疾病的外科治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24: 238 - 240.
- [2] Fattori R, Piva T. Drug-eluting stent in vascular intervention[J]. Lancet, 2003, 361: 247 - 249.
- [3] Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents[J]. Heart, 2003, 89: 218 - 224.
- [4] Duda SH, Pusich B. Sirolimus eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: 6-months result [J]. Circulation, 2002, 106: 1505 - 1509.
- [5] Farb A, Heller PF, Shroff S, et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent[J]. Circulation, 2001, 104: 473 - 479.
- [6] 周永恒, 蒙红云, 曾常春. 血管内支架的技术与性能[J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24: 1423 - 1427.
- [7] Hietala EM, Maasilta P, Valimaa T, et al. Platelet responses and coagulation activation on polylactide and heparin-polycaprolactone-L-lactide-coated polylactide stent struts [J]. J Biomed Mater Res A, 2003, 67: 785 - 791.
- [8] Nguyen KT, Wawro D, Grelich PE. In vitro hemocompatibility studies of drug-loaded poly-(l-lactic acid) fibers[J]. Biomaterials, 2003, 24: 5191 - 5201.
- [9] Venkatraman SS, Tan LP, Jose JF, et al. Biodegradable stents with elastic memory[J]. J Biomaterials, 2006, 27: 1573 - 1578.
- [10] Pan CJ, Tang JJ, Weng YJ, et al. Preparation and characterization of rapamycin-loaded PLGA coating stent [J]. Mater Med, 2007, 18: 2193 - 2198.
- [11] Sarisozen C, Hesinal AA, Calis Arica S. Development of biodegradable drug releasing polymeric cardiovascular stents and in vitro evaluation[J]. J Microencapsul, 2008, 9: 1 - 11.
- [12] 胡稷杰, 裴国献, 全大群, 等. 聚乙丙交酯支架的细胞相容性特点[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11: 6286 - 6289.

(收稿日期: 2008-09-09)

作者: 夏永辉, 徐克, 冯博, 齐民, 黄莹莹  
 作者单位: 夏永辉, 徐克, 冯博(中国医科大学附属一院放射科, 沈阳, 110011), 齐民, 黄莹莹(大连理工大学材料科学与工程学院)  
 刊名: 介入放射学杂志 **ISTIC PKU**  
 英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY  
 年, 卷(期): 2009, 18(4)  
 被引用次数: 0次

## 参考文献(12条)

1. 刘长建. 周围动脉闭塞性疾病的外科治疗[J]. 中国实用外科杂志, 2004, 24:238-240.
2. Fattori R, Piva T. Drug-eluting stent in vascular intervention[J]. Lancet, 2003, 361:247-249.
3. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents[J]. Heart, 2003, 89:218-224.
4. Duda SH, Pusich B. Sirolimus eluting stents for the treatment of obstructive superficial femoral artery disease: 6-months result[J]. Circulation, 2002, 106:1505-1509.
5. Farb A, Heller PF, Shroff S, et al. Pathological analysis of local delivery of paclitaxel via a polymer-coated stent[J]. Circulation, 2001, 104:473-479.
6. 周永恒, 蒙红云, 曾常春. 血管内支架的技术与性能[J]. 生物医学工程学杂志, 2007, 24:1423-1427.
7. Hietala EM, Maasilta P, Valimaa T, et al. Platelet responses and coagulation activation on polylactide and heparin polycaprolactone-L-lactide-coated polylactide stent struts[J]. J Biomed Mater Res A, 2003, 67:785-791.
8. Nguyen KT, Wawro D, Greilich PE. In vitro hemocompatibility studies of drug-loaded poly-(lactic acid) fibers[J]. Biomaterials, 2003, 24:5191-5201.
9. Venkayaman SS, Tan LP, Joshi JF, et al. Biodegradable stents With elastic memory[J]. J Biomaterials, 2006, 27:1573-1578.
10. Pan CJ, Tang JJ, Weng YJ, et al. Preparation and characterization of rapamycin-loaded PLGA coating stent[J]. Mater Med, 2007, 18:2193-2198.
11. Sarisoz C, Heincal AA, Calis Arica S. Development of biodegradable drug releasing polymeric cardiovascular stents and in vitro evaluation[J]. J Microencapsul, 2008, 9:1-11.
12. 胡稷杰, 裴国献, 全大萍, 等. 聚乙丙交酯支架的细胞相容性特点[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11:6286-6289.

## 相似文献(10条)

1. 期刊论文 徐克. 夏永辉. 冯博. 黄莹莹. 齐民. 杨大智. XU Ke. XIA Yong-hui. FENG Bo. HUANG Ying-ying. QI Min. YANG Da-zhi 雷帕霉素-多聚丙交酯乙交酯药膜洗脱支架结构设计和体外药代动力学研究 - 中国介入影像与治疗学 2007, 4(6)

目的 设计适合外周血管的药物洗脱支架可降解多聚物载体药膜, 明确所设计药膜的释药规律. 方法 将抗增殖药物雷帕霉素(Rapamycin)加入可降解聚乳酸类多聚物聚丙交酯-乙交酯(PLGA)中制成雷帕霉素PLGA复合物, 再将该复合物采用浸涂法均匀涂至镍钛合金外周血管支架表面, 制成药物洗脱支架7枚, 分为1枚及6枚两组置入人体血液环境模拟系统中进行腐蚀, 以高效液相色谱仪分别检测第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天药物释放量(以百分比表示), 描述药物释放曲线, 用最小二乘法进行回归分析, 总结药膜体外药代动力学释药曲线方程, 明确药物释放时间和药物累计释放量之间的关系. 结果 单枚支架药物随时间累计释放量(百分比): 第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天分别为14.09, 16.71, 22.39, 29.72, 32.98, 34.93, 37.01, 39.55, 41.60, 43.74. 释放曲线符合Higuchi方程:  $M_t/M_\infty(\%) = 2.9605 \times t^{1/2} (h) - 1.315$  ( $r = 0.9906$ ,  $n = 10$ ); 6枚支架组药物随时间累积释放量(百分比): 第1、3、5、7、9天分别为11.02, 19.01, 29.62, 35.66, 41.23, 释放曲线符合Higuchi方程:  $M_t/M_\infty(\%) = 3.1722 \times t^{1/2} (h) - 5.682$  ( $r = 0.9944$ ,  $n = 5$ ). 结论 聚乳酸类多聚物PLGA可以承载和控制抗增殖药物雷帕霉素, PLGA-雷帕霉素复合物可以用来涂敷镍钛合金外周血管支架, 药物释放可持续50天以上, 药物的释药规律能够与血管内膜增生的时间窗相适应. 因此, 聚乳酸类多聚物PLGA是外周血管药物



洗脱支架较为理想的药物载体, PLGA-雷帕霉素药膜的药代动力学规律在预防支架内再狭窄方面将具有较高的临床应用价值。

2. 期刊论文 [韩冰, 于良, 苗山, 刘学民, Han Bing, Yu Liang, Miao Shan, Liu Xue-min 聚丙交酯/乙交酯胆道支架的体](#)

[外降解规律及力学特性 -中国组织工程研究与临床康复2008, 12 \(45\)](#)

背景:临床上使用的胆道塑料支架和金属支架存在胆泥形成、支架嵌入胆道壁等难以克服的缺陷,生物可降解胆道支架因其良好的生物相容性和可降解性逐渐受到重视,但目前的研究尚处于初级阶段,缺乏系统的研究结果。目的:评价5种不同摩尔比例的聚丙交酯-乙交酯共聚物[Poly(lactide-co-glycolide), PLGA]胆道支架在体外人胆汁中的降解规律及其径向支撑力的变化规律。设计、时间和地点:完全随机设计,于2006-07/12在西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科实验室完成。材料:5种比例的PLGA支架为济南岱罡生物科技有限公司产品;人体新鲜胆汁取自实验期间于西安交通大学医学院第一附属医院肝胆外科行胆汁外引流的患者。方法:取5种比例(丙交酯和乙交酯的摩尔比分别为90:10, 80:20, 70:30, 60:40, 50:50)的PLGA支架各32个,将各支架独立浸泡于装有10 mL新鲜人体胆汁的平底试管内,并置于恒温振荡器中,调节温度至37℃,摇动速度恒定,胆汁每天更换1次。浸泡1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8周后各比例支架分别取出试件各4个,蒸馏水洗涤后25℃恒温箱干燥24h。主要观察指标:①大体形态、色泽及完整性。②扫描电镜观察降解前、降解1, 3, 5周PLGA(丙交酯和乙交酯的摩尔比为90:10)支架的表面形态。③PLGA支架的质量变化及径向支撑力变化。结果:①5种比例PLGA支架的大体形态变化遵循同一规律:外形保持完整→质地变软→支架表面粗糙,出现裂痕→管壁塌陷→支架破碎为大块,并进一步解离为小碎片→支架完全降解。②降解前PLGA(丙交酯和乙交酯的摩尔比为90:10)支架材料呈清晰的三维立体网状空隙结构;降解1周后,材料表面受侵蚀,网状结构减少,孔洞局灶性连接呈片状;3周时材料表面受侵蚀现象加重,空隙逐渐消失,网状结构进一步减少,聚合物融合呈大片状;5周后材料空隙、网状结构完全消失,呈不定型均质状。③各种比例PLGA支架的质量损失随时间的延长逐渐加快,且乙交酯所占比例越大,支架的质量损失仍越轻?初始径向支撑力随丙交酯含量的增多,支撑性能逐渐增强。结论:PLGA材料具有可调节的生物降解性和良好的力学特性,适宜制成胆道支架。

3. 期刊论文 [程友, 黄金中, 全大萍, 李景红, 杜江, 唐乔, Cheng You, HUANG Jin-zhong, QUAN Da-ping, LI Jing-hong,](#)

[Du Jiang, Tang Qiao 构建聚丙交酯-乙交酯共聚物包埋甲壳胺无纺布的新型高聚物材料支架 -中国临床康复](#)

2005, 9 (18)

目的:利用聚丙交酯-乙交酯共聚物强度大和甲壳胺无纺布可塑性好的特点,制作出一种力学性能良好及空隙均匀的新型聚合物支架。方法:实验于2004-05/12在第一军医大学珠江医院全军儿科中心实验室和中山大学高分子研究所进行。将2倍甲壳胺无纺布质量的聚丙交酯-乙交酯共聚物溶解于氯仿中,聚合物浓度为20 g/L,将甲壳胺无纺布反复浸泡其中、烘干,直至均匀交联。去除氯仿细胞毒后,所制作的支架,测定其力学性能及孔隙率。结果:①新型聚合物支架抗拉强度为1.4~2.0 MPa,弯曲强度达16.3 MPa,剪切强度为48 MPa。②新型聚合物支架孔隙率达到82%~86%,孔径在100~300μm之间。结论:使用此法制作的组织工程支架,强度和可塑性较好,三维结构稳定,各项参数可控制,可以制作较大体积的支架。

4. 学位论文 [高成杰 聚丙交酯-乙交酯 \(PLGA\) 共聚物组织工程支架的实验研究 2002](#)

尝试使用一种新型工艺制作三维结构良好的泡沫状PLGA支架,构建符合骨组织工程需要的基质材料。针对支架进行基本降解性能研究,考察PLGA支架在医用酒精消毒过程中物理形态改变;在此基础上对支架内部进行改性并构建细胞因子控制释放系统,优化材料表面特性、改善支架的亲水性并稳定释放细胞因子。通过研究将细胞诱导因素与细胞因子有机结合,提高组织工程支架的使用性能,为将来在矫形外科临床的应用做准备。1. 低热高压法可以作为一种新型工艺用于制作三维结构精确控制的泡沫性PLGA支架;支架空隙率、开孔率和内部孔径由成孔颗粒控制。2. PLGA支架在体外降解1-3周内具有良好的结构稳定性,可以在移植修复的早期内发挥支持作用。3. 利用藻酸钙对支架材料表征进行改性可以显著改善其亲水性,并且增加支架的生物力学性能。4. 采用酒精消毒,PLGA支架在溶液中的时间控制在5小时以内,否则将导致支架塌陷。酒精处理后的支架初始生物力学性能将得到一定改善。5. 藻酸钙作为控制释放材料可以保障骨修复早期的外源性细胞因子的稳定供给,可以防止在液体环境中细胞因子在第1-3天大量释放。支架的释放性能可以在第7-28天高效维持,并且持续至第49天。

5. 期刊论文 [彭红玉, 陈明, 王皓正, 吴铮, 郑博, 王新刚, 张良, 侯桂华, 胡源, 霍勇, PENG Hongyu, CHEN Ming, WANG](#)

[Haozheng, WU Zheng, ZHENG Bo, WANG Xingang, ZHANG Liang, HOU Guihua, HU Hao, HUO Yong 聚丙交酯-乙交酯涂层-](#)

[钴基合金雷帕霉素洗脱支架对猪冠状动脉新生内膜增生的影响 -临床心血管病杂志2008, 24 \(5\)](#)

目的:评价钴基合金支架平台、聚丙交酯-乙交酯(PLGA)聚合物作为携带雷帕霉素涂层的新型支架的抗内膜增殖的有效性及安全性。方法:随机在7头微型猪的3支冠状动脉置入钴基合金PLGA涂层支架(Cob-POS组)、钴基合金PLGA涂层雷帕霉素洗脱支架(Cob-SES组)、不锈钢雷帕霉素药物洗脱支架(gen1-SES组),记录支架释放前后的冠状动脉造影图像。3个月,冠状动脉造影复查后处死动物,分离支架段血管行组织病理学分析。结果:6只动物存活,1只动物于支架释放过程中死亡,死因可能为麻醉剂所致的呼吸抑制。3组(n=6)支架段血管组织学评价示,与gen1-SES组比较,Cob-SES组新生内膜面积和最大内膜厚度均明显减少。Cob-POS和Cob-SES组支架内狭窄程度与gen1-SES组比较,均差异有统计学意义(P<0.05)。组织形态学示3组支架段血管损伤积分、炎症积分、再内皮化积分差异无统计学意义。结论:在猪冠状动脉支架模型中,钴基合金平台、PLGA涂层的支架设计显示出良好的生物相容性和安全性;携带雷帕霉素的这种支架显示出比第一代雷帕霉素支架更佳的抑制内膜增生的能力。

6. 期刊论文 [高成杰, 余斌, 全大萍, 卢泽俭 低热高压法制作PLGA支架的三维结构研究 -第一军医大学学报](#)

2002, 22 (9)

目的:制作不含有机溶剂、三维结构良好的聚丙交酯-乙交酯共聚物(PLGA)支架,使之符合组织工程骨修复的需要,探讨一种新型聚合物支架制作方法。方法:将聚合物与氯化钠粉碎后,采用低热高压法制作PLGA泡沫结构支架,经密度法、氯化钠法测定其空隙率、开孔率;扫描电镜观察表面和内部结构、测定孔径。结果:利用此种方法制作的PLGA支架,空隙率达到90.0%和92.5%、孔径在200~250μm之间、开孔率为98.0%以上(P<0.01),平均氯化钠洗净时间为12~13 h。结论:使用低热高压法制作的组织工程支架,三维结构稳定,各项参数可控制;根据模具的大小可以制作不同体积的支架;依据盐的颗粒粒度与数量控制支架的孔径和空隙率,在制作过程中不使用有机溶剂,减少了有机溶剂残留可能引起的对细胞的毒性。使用这种方法要对聚合物与氯化钠颗粒进行充分混合。

7. 学位论文 [夏永辉 雷帕霉素-多聚丙交酯乙交酯药膜洗脱支架结构设计和体外药代动力学研究 2006](#)

目的:设计适合外周血管的药物洗脱支架(DES)可降解多聚物载体药膜,明确所设计药膜的释药规律。材料和方法:将抗增殖药物雷帕霉素(Rapamycin)加入可降解聚乳酸类多聚物聚丙交酯-乙交酯(PLGA)中制成雷帕霉素PLGA复合物,再将该复合物采用浸涂法均匀涂至镍钛合金外周血管支架表面,制成药物洗脱支架7枚,分为1枚及6枚两组置入人体血液环境模拟系统中进行腐蚀,以高效液相色谱仪分别检测第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天药物释放量(以百分比表示),描记药物释放曲线,用最小二乘法进行回归分析,总结药膜体外药代动力学释放曲线方程,明确药物释放时间和药物累计释放量之间的关系。

结果:单枚支架药物随时间累计释放量(百分比):第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10天分别为14.09, 16.71, 22.39, 29.72, 32.98, 34.93, 37.01, 39.55, 41.60, 43.74, 释放曲线符合Higuchi方程:  $M_t/M_{\infty}(\%) = 2.9605 \times t^{1/2}(h) - 1.315$  ( $r=0.9906$ ,  $n=10$ ); 6枚支架组药物随时间累计释放量(百分比):第1、3、5、7、9天分别为11.02, 19.01, 29.62, 35.66, 41.23, 释放曲线符合Higuchi方程:  $M_t/M_{\infty}(\%) = 3.1722 \times t^{1/2}(h) - 5.682$  ( $r=0.9944$ ,  $n=5$ )

结论:聚乳酸类多聚物PLGA可以承载和控制抗增殖药物雷帕霉素,PLGA-雷帕霉素复合物可以用来涂敷镍钛合金外周血管支架,药物释放可持续50天以上,药物的释放规律能够和血管内膜增生的时间窗相适应。因此,聚乳酸类多聚物PLGA是外周血管药物洗脱支架较为理想的药物载体,PLGA-雷帕霉素药膜的药代动力学规律在预防支架内再狭窄方面具有潜在的临床应用价值。

8. 期刊论文 [余斌, 高成杰, 全大萍, 卢泽俭 低热高压法制作PLGA支架的降解及生物力学研究 -第一军医大学学报](#)

2003, 23 (5)

目的研究低热高压法制作的聚丙交酯-乙交酯 (PLGA) 支架在体外降解后生物力学和固有粘滞系数等的变化。方法将空隙率为90.0%和92.5%的PLGA在37℃生理盐水中降解观察8周,每周进行体积、质量丢失、粘滞系数衰减和抗压强度测试,同时观察降解液酸度变化。结果两组支架的质量丢失差异显著,各组粘滞系数在第1周后逐渐衰减,至第6周时衰减一半。支架抗压强度自第4周起减至原来的1/2,外形在4~8周观察期间发生显著坍塌。降解液中的pH值在整个过程中保持在6.0~6.5之间,在前4周90.0%组比92.5%组pH值低,其后没有差别。结论低热高压法制作的PLGA支架生物力学性能是稳定的,半衰期为6周,适于在组织工程实验中应用。

## 9. 期刊论文 [于良, 韩冰, 苗山, 祁翔, 刘学民, YU Liang, HAN Bing, MIAO Shan, QI Xiang, LIU Xue-Min](#) 聚丙交酯/乙交酯胆道支架的体外降解规律及力学特性 -第四军医大学学报2007, 28(23)

目的:评价5种不同摩尔比的聚丙交酯/乙交酯 (PLGA) 胆道支架在体外人胆汁中的降解规律及其径向支撑力的变化规律。方法:取5种比例 (90L/10G, 80L/20G, 70L/30G, 60L/40G, 50L/50G) 的PLGA支架各32个,每一比例分成8组,分别浸泡于装有新鲜人胆汁的试管中并置于37℃恒温振荡器。每周观察支架的大体形态,测量其质量和径向支撑力,扫描电镜观察支架表面形态。结果:①支架的降解时间随丙交酯含量的减少而缩短,其降解高峰依次为35~42 d, 28~35 d, 21~28 d, 14~18 d和8~15 d;②支架的径向支撑力随丙交酯含量的减少而降低,其能够在胆道中维持支撑的时间分别为5, 4, 3, 2和1 wk。结论:PLGA材料具有可调节的生物降解性和良好的力学特性,适宜制成胆道支架。

## 10. 学位论文 [刘竞龙](#) 聚丙交酯-乙交酯 (PLGA) 共聚和物支架的生物相容性及成骨能力的实验研究 2002

目的:对三维立体泡沫状75:25PLGA材料支架生物相容性及成骨能力进行初步研究;探讨材料进行藻酸钙改性后的结构稳定性和成骨能力;观察改性材料复合生物活性因子VEGF、rhBMP-2后产生骨诱导作用的可行性;评价PLGA支架在矫形外科应用的前景。通过实验验证可吸收的骨构建材料的可靠性,为进一步的材料应用提供实验依据。1. PLGA, PLGA/CAG, PLGA/CAG/rhBMP-2和PLGA/CAG/VEGF符合骨缺损修复需要的材料。2. 上述的体内、外实验结果显示PLGA, PLGA/CAG, PLGA/CAG/rhBMP-2, PLGA/CAG/VEGF有良好的生物相容性, CAG, rhBMP-2和VEGF都具有提高成骨能力的作用。3. MTT法是一种检测成骨细胞增殖的好方法:大鼠成骨细胞适合于骨组织生物材料细胞毒性检测。4. PLGA/CAG复合物具有良好骨传导能力,并提高了成骨的质量。PLGA/CAG是一种新型的骨植入材料。5. 藻酸钙改性的三维多孔立体泡沫状PLGA材料是rhBMP-2、VEGF的良好载体并具有良好的成骨能力,能有提高骨形成的速度、数量和质量。

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz200904014.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz200904014.aspx)

授权使用: 中国科学技术大学 (zgkx.jsdx), 授权号: 1a52ce1c-ee53-494d-a502-9df60171b3b0

下载时间: 2010年9月19日