

## • 实验研究 Experimental research •

## 可降解 AZ31 镁合金支架在兔腹主动脉的降解性能研究

李海伟, 徐克, 杨柯, 刘静, 张炳春, 夏永辉, 郑丰,  
韩洪波, 谭丽丽, 洪铎, 颜廷亭

**【摘要】** 目的 初步评价可降解 AZ31 镁合金支架在兔主动脉的降解性能。方法 将 12 枚可降解 AZ31 镁合金支架置入 12 只新西兰大白兔腹主动脉中。分别于术后 1 个月( $n=3$ )、2 个月( $n=3$ )、3 个月( $n=3$ )及 4 个月( $n=3$ )处死动物。对支架段血管进行 X 线照相及病理检查。结果 12 只实验兔在随访期存活良好。X 线照相及病理显示 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。支架在兔主动脉中完全降解所需时间为 104.5 d。结论 可降解 AZ31 镁合金支架在兔主动脉中 2 个月内失去支撑作用, 延长支撑时间是未来的研究方向。

**【关键词】** 可降解镁合金支架; 兔腹主动脉; 降解

中图分类号: R454.4 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2010)-04-0315-03

**The degradation performance of AZ31 bioabsorbable magnesium alloy stent implanted in the abdominal aorta of rabbits** LI Hai-wei, XU Ke, YANG Ke, LIU Jing, ZHANG Bin-chun, XIA Yong-hui, ZHENG Feng, HAN Hong-bo, TAN Li-li, HONG Duo, YAN Ting-ting. Department of Radiology, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China

Corresponding author: XU Ke

**【Abstract】** **Objective** To make a preliminary evaluation of the degradation of AZ31 bioabsorbable magnesium alloy stent implanted in the abdominal aorta of experimental rabbits. **Methods** Twelve AZ31 biodegradable magnesium alloy stents were separately deployed in the infrarenal abdominal aortas of twelve New Zealand white rabbits. Every three experimental rabbits were sacrificed each time at one, two, three and four months after the procedure of stenting. The stenting segment of the aortas were harvested, radiographed and sent for pathologic examination to observe the degradable performance of the stent. **Results** All animals survived from the operation in the scheduled follow-up period. Radiographically and pathologically, the stents were fully expanded with perfect shape one month after the procedure, and part of the stent struts began to be degraded and fractured in two months, resulting in the loss of its supporting function. Three months after the implantation most stents were corroded, and in four months all the stents become completely destroyed. The estimating time for producing complete degradation of AZ31 magnesium alloy stents in rabbit's aorta was 104.5 days. **Conclusion** AZ31 bioabsorbable magnesium alloy stents implanted in rabbit abdominal aorta will lose their radial force in two months. How to prolong the functioning time of the implanted stents is the next research target. (J Intervent Radiol, 2010, 19: 315-317)

**【Key words】** bioabsorbable magnesium alloy stent; rabbit; abdominal aorta; degradation

阻塞性血管疾病(包括心脑血管及外周血管疾病)严重威胁着人类健康,而且发病率呈逐年上升趋势

势。血管内支架植入术已经成为冠状动脉和外周血管阻塞性疾病的主要治疗手段。但是支架的长期存留导致内膜增生严重影响支架置入术的中、远期疗效<sup>[1]</sup>。生物可降解血管内支架(biodegradable endovascular stent, BES)具有暂时存留的特点,能在人体内完成使命后降解消失而备受医学界关注。镁合金支架较之其他可降解支架具有支撑力强、组织相容

基金项目:高等学校博士点基金(NO.20070159011)

作者单位:110001 沈阳 中国医科大学附属第一医院介入放射科(李海伟、徐克、刘静、夏永辉、韩洪波、洪铎);中国科学院金属研究所(杨柯、张炳春、郑丰、谭丽丽、颜廷亭)

通信作者:徐克

性好等特点,近年来发展迅速<sup>[2-3]</sup>。国外镁合金支架的动物实验及临床试验报道认为镁合金支架安全有效<sup>[46]</sup>。中科院金属研究所研制出了一种可降解 AZ31 镁合金支架,降解时间是生物可降解支架的重要性能,本实验的目的在于观察该支架在兔主动脉中的降解性能。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 新西兰大白兔 12 只,体重 1.8 ~ 2.2 kg,由中国医科大学实验动物部提供。

1.1.2 支架 可降解 AZ31 镁合金支架 12 枚,支架为球囊扩张式支架,大小为 3.0 mm × 15 mm,由镁合金 AZ31B 激光镂刻而成,基材表面进行抛光及化学防护处理。支架的经向支撑力为  $(92 \pm 4)$  kPa,支杆厚度及宽度均为  $(155 \pm 5)$  μm。实验所用支架均由中科院金属研究所提供。

1.1.3 实验设备及器械 血管造影机,介入器械(5 F Cobra 导管,导丝等),对比剂,均由辽宁省介入治疗及器材开发重点实验室提供。

### 1.2 方法

1.2.1 支架植入 经静脉注射氯丙嗪(25 mg/kg)及 3%戊巴比妥(0.5 ml/kg)麻醉。麻醉成功后,经颈正中切开皮肤约 3 ~ 4 cm,暴露并分离出右颈总动脉。结扎动脉远端,动脉夹阻断动脉近端,穿刺成功后,插入 5 F 动脉鞘管(COOK 公司,美国)。透视下,将黑泥鳅导丝经动脉鞘管绕过主动脉弓送入降主动脉,经动脉鞘将 5 F Cobra 导管送至腹主动脉,以 2 ml/s 的速度手推对比剂(欧乃派克)行兔腹主动

脉造影,测量直径。经导管注入肝素 2 500 u 抗凝。引入 0.014 英寸导丝,植入可降解镁合金支架,支架血管比为 1.1 ~ 1.3 : 1。再次进行造影复查,然后拔出动脉鞘,结扎右颈总动脉,逐层缝合伤口。术后 3 d 每天肌注青霉素 80 万 u,随访期每天口服阿司匹林 5 mg/kg。术后 1、2、3 和 4 个月各处死 3 只动物。

1.2.2 X 线及病理学处理观察标准 动物处死后,取出腹主动脉,4%甲醛液固定 24 h。将支架段血管进行 X 线照相(30 kV, 5 s),得到支架的大体表现。将标本置于 10%硝酸 20 min 以溶解支架。然后将标本脱水、脱脂、包埋。将支架段血管的近端、中间及远端切片,厚度为 4.0 ~ 5.0 μm,行 HE 染色。在显微镜下计数支架支杆溶解后遗留空洞个数,取平均数为每个支架的剩余支杆数。

### 1.3 统计学处理

对数据进行直线回归分析,估算出镁合金支架在兔主动脉中完全降解所需时间。

## 2 结果

12 枚支架成功植入 12 只新西兰大白兔腹主动脉中。随访期间所有动物存活良好。X 线图像显示术后 1 个月支架结构完整,扩张完全。术后 2 个月部分支架支杆断裂,支架变形,失去支撑作用。术后 3 个月支架大部分已经降解,只有少量支架支杆残留于血管壁中。术后 4 个月时,支架已经完全降解,血管壁中无支架支杆(图 1)。从病理图像上可以看出随着支架植入时间的延长,血管壁内支架支杆的数目逐渐减少,至第 4 个月时支架降解完全。

术后 1 个月病理随访,支架支杆剩余数分别为

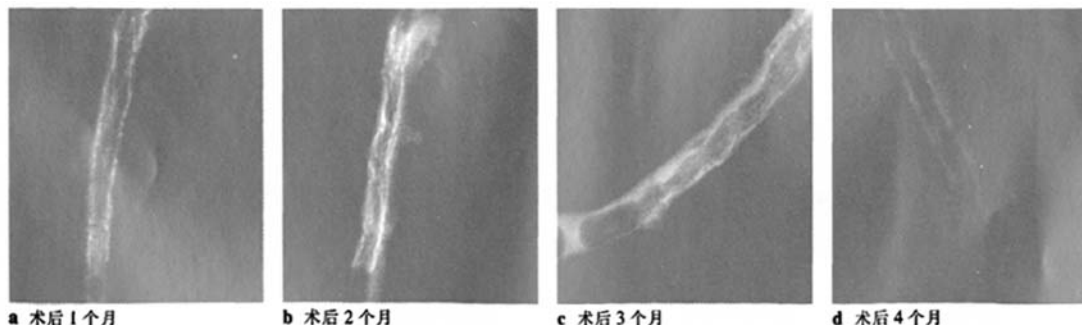


图 1 可降解镁合金支架在置入兔主动脉后 4 个月内支架的 X 线表现(30 kV, 5 s)

9.33、8.67 和 7.00;2 个月时分别为 6.33、5.67 和 6.00;3 个月时为 2.00、1.67 和 1.33;4 个月时已无剩余支杆数。

将 1、2、3 个月的剩余支架支杆个数与时间(天数)进行 Pearson 检验,其直线相关系数  $r = -0.9623$ ,

万方数据

呈明显直线相关。两组数据直线回归方程斜率  $\text{slope} = -0.11$ ,即:平均每天支架支杆降解个数为 0.11,根据回归直线,计算当支架完全降解天数为术后第 104.5 d。

### 3 讨论

降解时间是可降解支架的重要性能。可降解支架最主要的优势在于对狭窄血管提供暂时性支撑作用,然后在体内迅速降解,从而避免了支架永久存在引起的不良并发症。因此明确支架在体内起支撑作用的“有效时间”及完全降解时间具有重要意义。大量研究表明血管成形术后再狭窄主要是由于血管负性重塑和内膜增生肥厚。冠脉内超声研究发现 27% 迟发管腔丢失是由血管内膜或中膜增生所致,而 73% 由限制性血管重构所致。所以血管重塑的时间决定了可降解支架“有效时间”的长短<sup>[7,9]</sup>。血管重塑是指损伤动脉血管壁厚薄和结构形态随着时间的推移所发生的变化,也指整个动脉截面积随着时间的推移所发生的变化。根据病程发展可分为急性重塑和晚期重塑,急性重塑指早期血管壁被动扩张和主动弹性回缩,多发生在术后 30 min 内,有时达 24 h 也可发生,但对再狭窄并不起很大作用<sup>[10]</sup>。晚期重构则与血管壁慢性回缩和管壁增厚管腔狭窄有关,绝大多数发生于血管成形术后 3 个月内。本研究中对降解镁合金支架的“有效时间”在 1~2 个月,2 个月时支架已经完全失去支撑能力,不利于抑制血管的晚期重构。

支架的降解时间与支架的基材有关,镁合金作为植入材料的研究可追溯到 20 世纪 40 年代,由于镁在人体环境中的腐蚀速率过快,并产生大量氢气,因此制约了镁合金作为植入材料的应用。上世纪末,随着镁合金制备技术的提高,镁合金在人体内降解速度减慢,兼之镁具有良好的生物相容性,降解产物参与新陈代谢,因此近年来成为研究热点。与本实验的结果相似,2003 年,Heublein 等<sup>[11]</sup>对 AE21(镁合金中含约 2% 的铝和 1% 的稀土元素)为基材的镁合金支架进行研究,支架在 35~56 d 失去支撑力,大约在术后 89 d 支架完全降解,较本研究支架的完全降解时间短。2006 年,Waksman 等<sup>[12]</sup>在猪冠脉中置入了另外一种镁合金支架(含有少量的锆、铈和稀土元素),在术后第 28 d 支架支杆已经失去连续性,也较本研究支架的时间短。与上述 2 种已报道支架相比,本研究支架降解速度更慢,可为植入部位血管提供较长的支撑作用,一定程度上有利于血管重塑。但本研究亦表明,该支架的“有效时间”依然有待进一步延长,以便为血管晚期重构提供更加有利的条件。与目前临床上常用的非降解金属支架相比,镁金属性质活泼,易与周围环境发生

反应,这是镁合金支架降解速度快的主要原因。因此如何提高通过支架基材的改性及表面处理降低支架的活性,延长降解时间,是本研究 AZ31 镁合金支架的重要研究方向之一。

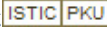
### 【参考文献】

- [1] Virmani R, Farb A, Guagliumi G, et al. Drug-eluting stents: caution and concerns for long-term outcome [J]. *Coron Artery Dis*, 2004, 15: 313 - 318.
- [2] Hehrlein C. Promises of biodegradable stents [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2007, 69: 739.
- [3] Hansi C, Arab A, Rzany A, et al. Differences of platelet adhesion and thrombus activation on amorphous silicon carbide, magnesium alloy, stainless steel, and cobalt chromium stent surfaces[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2009, 73: 488 - 496.
- [4] 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[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2009, 2: 312 - 320.
- [5] 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 [J]. *Eurointervention*, 2009, 4: 481 - 484.
- [6] Waksman R, Pakala R, Okabe T, et al. Efficacy and safety of absorbable metallic stents with adjunct intracoronary beta radiation in porcine coronary arteries[J]. *J Interv Cardiol*, 2007, 20: 367 - 372.
- [7] Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M, et al. Mechanisms of restenosis after coronary intervention: difference between plain old balloon angioplasty and stenting [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2003, 12: 40 - 48.
- [8] Tsuruda T, Kato J, Matsui E, et al. Adrenomedullin alleviates not only neointimal formation but also perivascular hyperplasia following arterial injury in rats [J]. *Eur J Pharmacol*, 2005, 508: 201 - 204.
- [9] Tanguay JF, Geoffroy P, Dorval JF, et al. Percutaneous endoluminal arterial cryoenergy improves vascular remodeling after angioplasty[J]. *Thromb Haemos*, 2004, 92: 1114 - 1121.
- [10] Moscucci M, Ricciardi M, Eagle KA, et al. Frequency, predictors, and appropriateness of blood transfusion after percutaneous coronary interventions [J]. *Am J Cardiol*, 1998, 81: 702 - 707.
- [11] Heublein B, Rohde R, Kaese V, et al. Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology?[J] *Heart*, 2003, 89: 651 - 656.
- [12] Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK, et al. Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 68: 607 - 617.

(收稿日期:2009-11-25)

作者: 李海伟, 徐克, 杨柯, 刘静, 张炳春, 夏永辉, 郑丰, 韩洪波, 谭丽丽, 洪铎, 颜延亭, LI Hai-wei, XU Ke, YANG Ke, LIU Jing, ZHANG Bin-chun, XIA Yong-hui, ZHENG Feng, HAN Hong-bo, TAN Li-li, HONG Duo, YAN Ting-ting

作者单位: 李海伟, 徐克, 刘静, 夏永辉, 韩洪波, 洪铎, LI Hai-wei, XU Ke, LIU Jing, XIA Yong-hui, HAN Hong-bo, HONG Duo (中国医科大学附属第一医院介入放射科, 沈阳, 110001), 杨柯, 张炳春, 郑丰, 谭丽丽, 颜延亭, YANG Ke, ZHANG Bin-chun, ZHENG Feng, TAN Li-li, YAN Ting-ting (中国科学院金属研究所)

刊名: 介入放射学杂志 

英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY

年, 卷(期): 2010, 19(4)

被引用次数: 0次

参考文献(12条)

1. Virmani R, Farb A, Guagliumi G Drug-eluting stents:caution and concerns for long-term outcome 2004
2. Hehrlein C Promises of biodegradable stents 2007
3. Hansi C, Arab A, Rzany A Differences of platelet adhesion and thrombus activation on amorphous silicon carbide, magnesium alloy, stainless steel, and cobalt chromium stent surfaces 2009
4. Waksman R, Erbel R, Di Mario C Early- and long-term intravascular ultrasound and angiographic findings after bioabsorbable magnesium stent implantation in human coronary arteries 2009
5. Ghimire G, Spiro J, Kharbanda R Initial evidence for the return of coronary vasoreactivity following the absorption of bioabsorbable magnesium alloy coronary stents 2009
6. Waksman R, Pakala R, Okabe T Efficacy and safety of absorbable metallic stents with adjunct intracoronary beta radiation in porcine coronary arteries 2007
7. Nakatani M, Takeyama Y, Shibata M Mechanisms of restenosis after coronary intervention: difference between plain old balloon angioplasty and stenting 2003
8. Tsuruda T, Kato J, Matsui E Adrenomedullin alleviates not only neointimal formation but also perivascular hyperplasia following arterial injury in rats 2005
9. Tanguay JF, Geoffroy P, Dorval JF Percutaneous endoluminal arterial cryoenergy improves vascular remodeling after angioplasty 2004
10. Moscucci M, Ricciardi M, Eagle KA Frequency, predictors, and appropriateness of blood transfusion after percutaneous coronary interventions 1998
11. Heublein B, Rohde R, Kaese V Biocorrosion of magnesium alloys: a new principle in cardiovascular implant technology 2003
12. Waksman R, Pakala R, Kuchulakanti PK Safety and efficacy of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries 2006

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_jrfsxzz201004012.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_jrfsxzz201004012.aspx)

授权使用: qknfy(qknfy), 授权号: 9c03d030-86c3-4cfa-b3c0-9de900bb964c

下载时间: 2010年9月6日