

## ·综述 General review·

## 食管良性狭窄药物镁合金可降解支架研究现状及展望

杨 凯, 朱悦琦, 程英升

【摘要】 支架在食管良性狭窄的治疗中发挥着越来越重要的作用。临床应用的支架主要为金属支架,可分为永久性支架和暂时性可回收支架。永久性金属支架长期植入易引起炎性增生、支架内再狭窄、穿孔、出血等并发症,暂时性可回收金属支架植入后 1 周内需取出,以避免食管瘢痕修复及支架内组织增生导致其取出困难、远期食管再狭窄复发率高。药物洗脱支架在心血管系统疾病的治疗中已处于临床使用阶段,消化道药物洗脱支架目前处于研制及动物实验阶段;镁合金可降解支架已经在心血管系统广泛应用。随着生物工程材料的发展,药物镁合金可降解支架已成为食管支架研究的热点和前沿。本文对药物镁合金可降解支架研发的现状和展望进行全面详细阐述,重点介绍支架工艺:支架成型,覆膜改性,载药处理。

【关键词】 食管支架;可降解;镁合金;食管良性狭窄

中图分类号:R571.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2015)-05-0452-05

**The application of drug-eluting biodegradable magnesium alloy stent in treating esophageal benign stricture: current research status and prospect** YANG Kai, ZHU Yue-qi, CHENG Ying-sheng. Department

of Radiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

Corresponding author: CHENG Ying-sheng, E-mail: chengyingsheng@hotmail.com

【Abstract】 Stent implantation plays a more and more important role in the treatment of benign esophageal stenosis. Metal stents are most commonly used in the clinical practice, which can be classified into permanent stents and temporary retrieval stents. Permanent implantation of metal stents is easy to cause complications such as inflammatory hyperplasia, in-stent restenosis, perforation, bleeding, etc. Temporary retrieval stents should be removed with one week after it is implanted in order to avoid esophageal scar tissue repair and in-stent tissue hyperplasia, which can cause difficulty in its removing and produce higher recurrence rate of esophageal restenosis. Clinically, drug-eluting stents have already been used in cardiovascular system procedures, but at present the gastrointestinal drug-eluting stents are still in development and animal experiment stage. Biodegradable magnesium alloy stents have been widely employed in cardiovascular system procedures. With the rapid development of biological engineering materials, drug-eluting magnesium alloy stent has become a hot spot and the frontier in research field. This paper aims to make a comprehensive review about the current research status and prospect of the drug-eluting magnesium alloy stents, focusing on the stent technology, stent molding, coating modification, and the treatment of drug-eluting. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 452-456)

【Key words】 esophageal stent; biodegradability; magnesium alloy; benign esophageal stricture

目前,消化道支架的临床应用已经很普遍,如消化道良恶性狭窄、出血、瘘、穿孔和肠梗阻等均可选择支架治疗。各种良性疾病(如外源性食管损

伤、外科术后、内镜下黏膜切除术及黏膜下剥离术、放疗后、贲门失迟缓症、胃食管反流性疾病等)所引起的食管良性狭窄仍是临床常见的棘手问题。食管良性狭窄目前还缺乏有效的治疗手段。支架置入是当前治疗的趋势。塑料支架置入后再狭窄率高、需反复更换;永久性金属支架植入后移位率高,长期存在易引起炎性增生、支架内再狭窄甚至闭塞,导致食管穿孔、出血等并发症;暂时性金属支架远期

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.05.023

基金项目:国家自然科学基金(81371659)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院 上海市第六人民医院放射科

通信作者:程英升 E-mail: chengyingsheng@hotmail.com

狭窄复发率高。支架植入后再狭窄的原因很多,如炎性增生、肉芽组织增生过度堵塞管腔的上下端、瘢痕形成等<sup>[1-4]</sup>。而再狭窄则是导致支架通畅时间缩短的最大危险因素,也是影响患者生存时间、生活质量和增加经济负担很重要的原因<sup>[5]</sup>。食管支架置入后再狭窄和支架取出困难的问题一直未能解决。随着高分子材料的深入研究,生物可降解支架被认为是支架发展的主要方向。研究中的可降解镁合金支架主要有<sup>[6-8]</sup>:AE31(3%铝、1%锌)、ZK60(6%铝、0.3%锰)、WE42(4%钇、0.6%锆、3.4%稀有金属)、铈钇镁合金支架、镁锌锂合金支架等。目前生物可降解镁合金支架主要应用于心血管系统(冠脉支架)。与传统血管支架相比有以下优势<sup>[9-10]</sup>:①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;②支架与管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;③植入后在一定时间内降解,转化为对人体无害的小分子排出体外,即使发生支架意外脱落,也可以通过人体降解吸收后消失;④可在同一病变处进行多次介入干预,对儿童更加合适;⑤降解产物镁还是人体丰富的阳离子,具有抗心律失常作用。

## 1 支架材料选择

可降解支架力学性能和降解性对于食管支架起决定性作用,所以材料选择至关重要,支架作为一种异物,植入体内应考虑远期疗效及安全性。理想的支架应当是支架骨架置入后在短期内发挥力学支撑作用,待治疗作用完成后完全降解,避免对管壁组织的长期异物刺激,并且在支架体内降解行为完成以前可以缓释抗炎或者抗细胞增殖药物,以降低支架植入后的炎性增生、瘢痕形成<sup>[10-11]</sup>。

目前研究热点是人工合成高分子材料<sup>[12]</sup>,主要包括可降解高分子聚合物<sup>[13-14]</sup>和可降解金属<sup>[10-11,15]</sup>两大类。

可降解镁合金目前被认为是最具有前景的可降解材料。镁合金作为一种新型可降解材料,具有优良的生物相容性和综合力学性能,近年来正吸引着越来越多研究者的关注,并且已经被用于制备冠脉血管支架而应用于临床<sup>[10-11]</sup>。然而,高的腐蚀速率限制了镁合金的医学应用<sup>[16-18]</sup>,降解速率过快会使支架的机械力学性能下降;较高浓度的腐蚀产物会产生局部碱化、氢气释放和局部镁离子浓度过高等不良反应;腐蚀速度过快导致支架的再狭窄,因此提高镁合金耐腐蚀至关重要。镁合金的耐腐蚀性问

题可通过 2 方面来解决<sup>[16-18]</sup>:①严格限制镁合金中的 Fe、Cu、Ni 等杂质元素的含量,并且加入如 Ca、Sr 等降低镁晶粒大小,并且采用不同的锻造工艺;②对镁合金进行表面处理<sup>[19]</sup>,根据不同的耐腐蚀性要求,可选择化学表面处理、阳极氧化处理、有机物涂覆、电镀、化学镀、热喷涂等方法处理。传统的表面涂层技术包括稀土转化涂层、氧化锰转化涂层、电镀锌涂层和氟转化涂层等,还有报道表面采用循环挤压工艺(CEC)可以改善镁合金的机械性能,同时延缓其降解时间<sup>[15]</sup>。最新研究表明,采用微弧氧化(MAO)并封孔的方法制备的耐腐蚀性陶瓷膜<sup>[20-21]</sup>,可使镁合金耐腐蚀阻抗提高,镁离子释放速率下降,同时具有良好的生物相容性。最新 Peng 等<sup>[22]</sup>研究表明可降解镁合金支架本身具有抗炎活性,主要是降解产物镁离子参与抗炎过程。

## 2 镁合金支架工艺

### 2.1 镁合金支架成型工艺

金属支架是用金属管刻蚀或用金属丝编织成的丝网状环面。可降解材料熔点不高,不易采用蚀刻镂空的加工方法,高分子材料普通的成型方法难以满足管腔支架的精细结构的要求,所以只能先把可降解聚合物通过熔融纺丝或溶液铸模切割成细丝,再在模具上缠绕成设计的支架形状。

### 2.2 覆膜改性工艺

裸支架覆膜工艺主要分为以下 4 种<sup>[23-24]</sup>。

2.2.1 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。特点是结构中形成许多微小气孔,具有多微孔结构、柔软而有韧性、耐化学性能和径向膨胀性能佳、摩擦系数低等。缺点是工艺不易控制。

2.2.2 特制外科缝合线或粘合剂将高分子覆膜固定在支架上,可将片状膜卷到支架或者筒状膜套到支架上,常见的是聚酯膜。特点是韧性较高、力学性能较好;缺点是支架与膜的结合力差,膜极易脱落。

2.2.3 覆膜材料溶解呈溶液后,支架浸渍后挥发溶剂得到覆膜支架,常见的是聚氨酯、硅胶和可降解聚合物。特点是操作简便,适用大多数覆膜支架制备。可降解聚合物虽然强度和耐腐蚀性较聚氨酯和硅胶膜差,但其可以在一定时间内降解,不会引起中毒、过敏等不良反应。

2.2.4 将聚合物溶液喷涂至支架表面获得覆膜支架,比较先进的是静电纺丝喷涂法。该方法操作简便,但覆膜效果不很均匀,不适合具有大量孔洞结

构的支架。

### 2.3 载药处理工艺

目前大部分管腔支架仅仅起到扩张支撑的作用,不能完全解除管腔的狭窄和再阻塞,还会出现炎症性增生反应、纤维瘢痕形成等并发症,因此必须辅助药物进行治疗,从而开发了药物支架的应用。

根据治疗目的不同,支架中药物主要分两类: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,包括抗癌药物如:紫杉醇、阿霉素、布洛芬等。Yamawaki 等<sup>[25]</sup>首次进行了 PLLA 支架载荷性能研究,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,实现特定的生物学功能。目前药物支架主要有以下 4 种载药处理方式<sup>[26]</sup>: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,而且容易在短时间内释放完毕,甚至在植入过程中损失很多,不能起到缓释效果,远期疗效差;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。植入过程药物不会损失,药物缓释效果明显;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(如羟基端、羧基端等)上达到永久载药的效果,载药效果持久;④在覆膜上再被覆一层可降解的高分子膜,在 2 层膜之间包埋药物,这样可以达到较好的药物缓释功能。

消化道良性病变中应用的药物,主要分为抗炎药和抗细胞增殖药两大类。抗炎药以地塞米松为代表,主要用于早期炎症反应期,其抗炎机制复杂,可以通过抑制表达细胞黏附因子和有关细胞因子基因的转录,抑制中性粒细胞和巨噬细胞渗出向炎症部位聚集,抑制这些细胞的活动,减少其在炎症区域血管内皮细胞上的黏附和聚集;降低许多细胞因子的产生:如白介素 1~6、8,肿瘤坏死因子- $\gamma$ (TNF- $\gamma$ ),细胞黏附因子,粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子;降低血浆补体浓度,通过抑制诱导性一氧化氮(NO)合酶基因转录,减少 NO 的产生,从而起到强大的抗炎作用<sup>[22,27-28]</sup>。抗细胞增殖药物以紫杉醇为代表,通过干扰细胞微管功能、抑制细胞向有丝分裂期(G2 期)转化,抑制细胞增生。其防止支架内再狭窄主要是通过抑制支架损伤血管肌层后产生的修复反应,即血管中层的平滑肌细胞增生和迁移来实现的。其作用机制为稳定微管,使纺锤体失去正

常功能,阻断细胞的有丝分裂,导致细胞死亡。同时紫杉醇能够有效地抑制平滑肌细胞、上皮细胞与成纤维细胞的增生与迁移,体内外研究表明,能有效地阻止或减轻血管、尿道、胆管和食管等多处的狭窄及纤维化进程<sup>[29-30]</sup>。

洗脱药物必须在优化浓度范围内才可以发挥其最大的药效。当浓度高于或者低于一定范围时将会产生毒性或不良反应,因此药物的控释方式同样对药物洗脱支架的疗效具有重要影响<sup>[31]</sup>。对于医用植入体类的给药方式,某一种药物制剂可以存在很多调控药物释放的方式<sup>[32]</sup>:①多种药物聚合物混合给药;②多种药物透过覆盖的聚合物膜给药;③多种药物通过覆膜的溶胀释放给药;④多种药物装载植入器械微孔内给药;⑤多种药物通过涂层溶蚀降解给药等。随着疾病对综合性和智能型药物治疗的要求,实现智能型药物控释成为主要的研究趋势。纳米技术为分级药物释放提供了可能的药物载体。基于纳米技术的静电纺丝纤维是一种具有高孔隙率、纤维直径微纳米级的多孔纤维,在静电纺过程中可以将药物以多种方式负载到纤维内,实现药物的控释和活性保护,临床研究上作为药物释放的优良载体。目前静电纺纤维的载药方式主要通过共混、吸附、组装、同轴和乳液等方式将不同的药物包裹到纤维支架内,制备出混合、核壳、表面涂覆等载药方式。这些方法都难于实现药物的长效缓慢释放。Nebeker 等<sup>[33]</sup>研究将药物预装载到介孔二氧化硅纳米颗粒中,再将载药纳米颗粒复合到静电纺 PLA 纤维中,实现了药物的长效缓慢释放。

近年来,血管药物支架兼有抗管腔重塑和抗增殖作用,已使管腔狭窄率明显降低。随着研究的不断深入,携带有 2 种或者 2 种以上药物的复合药物可降解支架的研制是目前的热点和方向。携带 2 种或 2 种以上药物的新一代抗炎(地塞米松)抗增殖(紫杉醇)复合药物涂层可降解镁合金支架是食管良性狭窄支架研制的趋势和热点,有望降低再狭窄。

## 3 可降解镁合金支架性能要求

### 3.1 生物相容性

消化道可降解支架主要是组织相容性。支架材料本身或者其降解产物必须无毒,不会引起炎性和(或)免疫排斥反应,组织相容性好。冠脉可降解镁合金支架研究表明镁合金有良好的人体生物相容性。

### 3.2 降解性能



支架因化学反应导致降解,其产物必须无毒、不能在体内蓄积、能被人体代谢排出体外。通过控制镁合金支架材料组成及支架表面处理技术来控制其降解速度。如通过采用不同锻造工艺及表面处理来降低镁合金支架的降解率<sup>[19-21]</sup>,达到临床上消化道对其降解率的不同要求。

### 3.3 药物缓释功能

支架置入后对机体来说是异物,机体会产生排斥反应,导致食管的炎性反应和瘢痕增生,最终导致食管的再狭窄,可以通过控制药物载体的降解速度来控制药物的释放速度,不仅可以减少初期药物大量释放的不良作用,而且可以延长药物作用时间以来持续地抗炎抗瘢痕形成。通过不同的载药处理方式研究显示,控制基质降解及药物释放速度,药物释放可以持续数周、数月、甚至超过 1 年<sup>[30-31]</sup>。

### 3.4 物理性能

物理性能主要包括表面覆盖率、支架伸展性及支架纵向缩短率。血管研究表明<sup>[8,17-18]</sup>镁合金支架的伸展性与金属支架相似,支架弹性差、需要球囊扩张,纵向所得率相对较小。

### 3.5 力学性能

支架植入过程中,为打开支架所施加的扩张力和支架对管壁的径向支撑力是支架力学性能的 2 个重要技术指标。径向支撑力决定支架展开后能否牢固贴附于管壁。动物实验及临床应用证实镁合金可降解支架有较好的支撑性能<sup>[8-9]</sup>。

目前食管可降解支架研究主要聚焦于高分子生物材料,镁合金可降解支架尚未见报道,鉴于应用于冠脉支架研究的成果,镁合金可降解支架可能是下一代食管可降解支架研究的方向。①镁合金腐蚀速度过快会导致支架的再狭窄,因此提高镁合金耐腐蚀性成为食管镁合金可降解支架研制的重点;锻造工艺及表面处理技术是其研究的趋势和热点,如采用循环挤压工艺改善其机械性能,采用微氧化弧制备耐腐蚀陶瓷膜表面处理技术,使镁合金耐腐蚀阻抗提高。这方面依赖生物材料技术的发展和研究。②支架置入后局部发生炎性反应及纤维细胞增殖形成瘢痕造成食管再狭窄,预防再狭窄是食管支架研制的另一个要求。所以单种及携带 2 种或 2 种以上药物支架、如何控制药物释放速度和时间是食管可降解支架研制的主要趋势,如抗炎药物(地塞米松)缓释支架,抗瘢痕(紫杉醇)药物缓释支架,以及抗炎、抗瘢痕 2 种药物结合及药物控释的先后(分级控释)可以起到初期消炎、后期抗瘢痕作用,

预防再狭窄。食管药物控释可降解镁合金支架的研制有赖于生物工程的研究发展及不断创新。

### [参考文献]

- [1] Zhao JG, Li YD, Cheng YS, et al. Long-term safety and outcome of a temporary self-expanding metallic stent for achalasia: a prospective study with a 13-year single-center experience[J]. Eur Radiol, 2009, 19: 1973-1980.
- [2] Li YD, Tang GY, Cheng YS, et al. 13-year follow-up of a prospective comparison of the long-term clinical efficacy of temporary self-expanding metallic stents and pneumatic dilatation for the treatment of achalasia in 120 patients[J]. AJR Am J Roentgenol, 2010, 195: 1429-1437.
- [3] Zhu YQ, Cheng YS, Li F, et al. Application of the newly developed stents in the treatment of benign cardia stricture: an experimental comparative study[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 73: 329-337.
- [4] Zhu YQ, Cheng YS, Li MH, et al. Temporary self-expanding cardia stents for the treatment of achalasia: an experimental study in dogs[J]. Neurogastroenterol Motil, 2010, 22: 1240-1247, e321-e322.
- [5] Wassef W, Syed I. Designer stents: are we there yet? [J]. Gastrointest Endosc. 2007, 66: 804-808.
- [6] Singh SS, Roy A, Lee BE. A study of Strontium doped Calcium phosphate coatings on AZ31 [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2014: 357-365.
- [7] Lu P, Cao L, Liu Y, et al. Evaluation of Magnesium ions release, biocorrosion, and hemocompatibility of MAO PLLA-modified Magnesium alloy WE42[J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2011, 96: 101-109.
- [8] 殷毅, 张强, 齐峥嵘, 等. 微弧氧化 ZK60 镁合金生物安全性和降解性的体内实验研究[J]. 中国骨伤, 2013, 26: 423-428.
- [9] 席玉胜. 可降解心血管支架材料发展的优势与趋势[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14: 6397-6400.
- [10] 朱悦琦, 程英升, 李明华. 生物可降解支架在良性管腔狭窄成形术中的应用的研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 675-680.
- [11] 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.
- [12] Jagur-Grodzinski J. Polymers for tissue engineering, medical devices, and regenerative medicine. Concise general review of recent studies[J]. Polym Adv Technol, 2006, 17: 395-418.
- [13] 李菁, 陈大凯, 任杰. 聚乳酸立构复合物的研究最新进展与应用展望[J]. 高分子通报, 2011: 33-39.
- [14] Lorenzo-Zúñiga V, Moreno-De-Vega V, Marín I, et al. Biodegradable stents in gastrointestinal endoscopy[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20: 2212-2217.

- [15] Wu Q, Zhu S, Wang L, et al. The microstructure and properties of cyclic extrusion compression treated Mg-Zn-Y-Nd alloy for vascular stent application[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2012, 8: 1-7.
- [16] 张 晓, 梁敏洁, 廖海洪, 等. 生物医用镁合金腐蚀与防护的研究进展[J]. 热加工工艺, 2014, 43: 9-12.
- [17] 李 涛, 张海龙, 何 勇, 等. 生物医用镁合金研究进展[J]. 功能材料, 2013, 44: 2913-2918.
- [18] 金耀华, 高 巍, 王正品, 等. 可降解稀土镁合金模拟血管支架腐蚀研究[J]. 稀土, 2013, 34: 31-34.
- [19] 曾荣昌, 孔令鸿, 陈 君, 等. 医用镁合金表面改性研究进展[J]. 中国有色金属学报, 2011, 21: 35-43.
- [20] 陈 宏, 郝建民. 医用镁合金 ZrO<sub>2</sub> 陶瓷膜制备及其骨生物活性研究[J]. 稀有金属材料与工程, 2014, 45: 150-153.
- [21] 赵晓鑫, 马 颖, 孙 钢. 镁合金微弧氧化研究进展[J]. 铸造技术, 2013, 36: 45-47.
- [22] Peng Q, Li K, Han Z, et al. Degradable magnesium-based implant materials with anti-inflammatory activity[J]. J Biomed Mater Res A, 2013, 101: 1898-1906.
- [23] 王精兵, 程永德. 重视覆膜支架在外周血管病中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16: 577-579.
- [24] 黄莹莹, 齐 民, 杨大智, 等. 冠脉支架表面 PLGA 涂层制备及其血液相容性研究[J]. 功能材料, 2006, 37: 411-414.
- [25] Yamawaki T, Shimokawa H, Kozai T, et al. Intramural delivery of a specific tyrosine kinase inhibitor with biodegradable stent suppresses the restenotic changes of the coronary artery in pigs *in vivo*[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32: 780-786.
- [26] Khandare J, Minko T. Polymer-drug conjugates: Progress in polymeric prodrugs[J]. Prog Polym Sci, 2006, 31: 359-397.
- [27] Ribichini F, Tomai F, Paloscia L, et al. Steroid-eluting stents in patients with acute coronary syndrome: the dexamethasone eluting stent Italian registry[J]. Heart, 2007, 93: 598-600.
- [28] Han SH, Ahn TH, Kang WC, et al. The favorable clinical and angiographic outcomes of a high-dose dexamethasone-eluting stent: randomized controlled prospective study[J]. Am Heart J, 2006, 152: 887.e1-e7.
- [29] Wang R, Ghahary A, Shen Q, et al. Hypertrophic scar tissues and fibroblasts produce more transforming growth factor-beta1 mRNA and protein than normal skin and cells[J]. Wound Repair Regen, 2000, 8: 128-137.
- [30] van der Giessen WJ, Lincoff AM, Schwartz RS, et al. Marked inflammatory sequelae to implantation of biodegradable and nonbiodegradable polymers in porcine coronary arteries[J]. Circulation, 1996, 94: 1690-1697.
- [31] Kparissides C, Alexandridou S, Kotti K, et al. Recent advances in novel drug delivery systems[J]. Int J Pharm Tech Res, 2010, 2: 2025-2027.
- [32] Sousa JE, Serruys PW, Costa MA. New frontiers in cardiology: drug-eluting stents: Part I[J]. Circulation, 2003, 107: 2274-2279.
- [33] Nebeker JR, Virmani R, Bennett CL, et al. Hypersensitivity cases associated with drug-eluting coronary stents: a review of available cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) project[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 47: 175-181.

(收稿日期:2014-07-12)

(本文编辑:俞瑞纲)