

·综述 General review·

镁基合金可生物降解支架血管内应用研究进展

孔令华, 贺迎坤, 李天晓, 张一林, 何艳艳, 朱世杰

【摘要】 在近半个世纪发展过程中,血管内永久植入金属支架造成的慢性炎性反应、支架内再狭窄及血栓形成等不足日益显现。支架的生物可降解特性理论上解决了永久性裸金属支架植入后相关并发症,生物可吸收支架(BRS)成为近年研究热点。依据 BRS 主要成分,可分为生物可吸收聚合物血管支架(BPVS)和可生物降解金属合金支架(BMAS)。镁基 BMAS(Mg-BMAS)具有良好的力学结构特性和生物相容性,广泛应用于人体血管。该文就 Mg-BMAS 在脑血管、周围血管、循环大动脉和冠状动脉的临床前研究和临床应用作一综述,进一步探讨其优缺点、相应优化措施及应用前景。

【关键词】 生物可吸收支架; 镁合金可降解支架; 脑血管疾病; 冠心病; 严重肢体缺血

中图分类号:R541.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-06-0626-05

Advances in research on intravascular applications of biodegradable magnesium alloy stents KONG Linghua, HE Yingkun, LI Tianxiao, ZHANG Yilin, HE Yanyan, ZHU Shijie. Department of Cerebrovascular Disease, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Henan Provincial Neurointerventional Engineering Research Center, Zhengzhou, Henan Province 450003, China

Corresponding author: LI Tianxiao, E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com

【Abstract】 With the development of stent therapy in the last half century, its complications caused by permanent implantation of metal stent, such as chronic inflammatory reaction, stent restenosis and thrombosis, are becoming more and more common. Theoretically, the biodegradability of the stents can resolve the complications associated with permanent bare metal stent implantation, thus, bioresorbable stent(BRS) has become a research hot spot in recent years. Based on its strut materials, BRS can be divided into bioresorbable polymeric vascular scaffold (BPVS) and biodegradable metallic alloy scaffold (BMAS). As it carries excellent mechanical structural characteristics and good biocompatibility, the biodegradable magnesium alloy stent (Mg-BMAS) has been widely used in human blood vessels. This paper aims to make a comprehensive review about the pre-clinical studies and clinical applications of Mg-BMAS in cerebrovascular vessels, peripheral vessels, cardiopulmonary larger arteries and coronary arteries, so as to further explain its advantages, disadvantages, corresponding optimization measures and application prospects. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 626-630)

【Key words】 bioresorbable stent; biodegradable magnesium alloy stent; cerebrovascular disease; coronary heart disease; critical limb ischemia

20 世纪中叶以来,血管内介入技术已从最初单纯血管内血压监测,发展成为目前各种血管内治疗技术。Sigwart 等^[1]1987 年成功实施首例冠状动脉血管内支架植入术,开创了血管内治疗新纪元。此后血管内治疗技术快速发展,逐渐应用于神经血管、

内脏血管及外周血管等多个领域。裸金属支架是血管内治疗技术最早应用的支架,通常在植入早期辅助血管扩张,晚期抵抗血管负性重塑,最终长期存留血管内。它也会带来诸如患者术后需长期服用抗血小板凝聚药物,长期存留于血管内易引起局部慢

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2020.06.022

基金项目: 国家自然科学基金(81601583)

作者单位: 450003 郑州大学人民医院(河南省人民医院)脑血管病科、河南省神经介入研发与应用工程研究中心(孔令华、贺迎坤、李天晓、张一林、何艳艳);郑州大学材料科学与工程学院(朱世杰)

通信作者: 李天晓 E-mail: dr.litianxiao@vip.163.com

性炎症反应、支架内再狭窄、支架内血栓形成等问题^[2]。存留血管内也可能发生形变或断裂,破坏血管正常生物结构,影响血管舒缩功能和后续血管旁路移植。为解决上述问题,生物可吸收支架(bioresorbable scaffold/stent, BRS)应运而生,根据其成分可分为生物可吸收聚合物血管支架(bioresorbable polymeric vascular scaffold, BPVS)和可生物降解金属合金支架(biodegradable metallic alloy scaffold, BMAS)。1990 年代即有 BRS 概念,并开始临床试验。首枚 Igaki-Tamai 支架(日本 Kyoto Medical Planning 公司)^[3]临床应用以来, BPVS 受到广泛认可。但为了提高径向支撑力, BPVS 设计支架丝较厚(150 μm), 多项临床试验研究发现支架断裂和支架内血栓形成概率随之增加^[4-5]。

BMAS 虽不如 BPVS 发展迅速, 但凭借优异的强度和延展性, 成为国内外研究新宠。镁(Mg)^[6-7]、铁(Fe)^[8]和锌(Zn)^[9]是目前 BMAS 主要原料。锌(Zn)极限抗伸强度(ultimate tensile strength, UTS)(20~120 MPa)低于血管支架材料所需的基准值(300 MPa)^[10]。铁基 BMAS(Fe-BMAS)仍存在生物降解后产物堆积问题^[11]。镁是人体必需微量元素, 在正常细胞外体液中含量为 0.7~1.05 mmol/L^[12], 作为活化因子参与多种生物化学反应, 如 DNA 和 RNA 合成、细胞生长和繁殖、细胞能量储存。多项研究证明镁基 BMAS(Mg-BMAS)具有良好的生物金属特性, 广泛应用于生物体^[13-14]。本文就 Mg-BMAS 血管内应用作一综述, 进一步探讨其优缺点、相应优化措施及应用前景。

1 Mg-BMAS 在脑血管领域的应用进展

镁作为生物体中必不可少的元素, 与脑血管疾病联系异常紧密。硫酸镁(MgSO_4)在不同脑卒中动物模型中具有可靠的脑保护作用, 既可舒张脑血管, 又可直接保护神经细胞和神经胶质细胞^[15-17]。Can 等^[18]回顾分析 1990 年至 2016 年 1 275 例患者被诊断为颅内动脉瘤后 1 d 内血清镁数据, 多变量分析表明低血清镁与动脉瘤破裂呈正相关。Larsson 等^[19]meta 分析 7 项前瞻性试验研究共 6 477 例脑卒中患者, 结果发现膳食中镁摄入量与脑卒中风险负相关, 缺血性脑卒中患者每日摄入 100 mg 镁使总卒中风险降低 8%(RR=0.92, 95%CI=0.88~0.97)。

临床前实验研究表明, Mg-BMAS 降解特性可提高出血性脑卒中动脉瘤辅助治疗效果。支架辅助栓塞技术发展, 为复杂颅内动脉瘤血管内治疗提供

了更多选择。BRS 依其特性在辅助栓塞基础上, 还可减少载瘤动脉炎性反应, 避免多种术后并发症, 也可使患者免于终生抗血小板凝聚治疗。Gruter 等^[20]在 84 只雄性小鼠腹主动脉建模形成侧壁囊状动脉瘤, 分为单独 brMAS 组($n=23$)、brMAS+阿司匹林($n=19$)组、brMAS+弹簧圈+阿司匹林组($n=7$)、单独阿司匹林组($n=6$)、常规钴铬支架(CoCrS)+弹簧圈+阿司匹林组($n=6$)和不治疗组($n=23$), brMAS 为可降解聚乳酸聚合物涂层的镁合金支架(瑞士 Biotronik 公司), 长度 6 mm, 直径 2.5 mm; 术后第 4 周观察显示, brMAS 治疗后动脉瘤表现出明显愈合, 同时伴有新生内膜形成和支架降解, brMAS+弹簧圈、CoCrS+弹簧圈治疗后动脉瘤均完全愈合, 无残余灌注, 可见新生内膜形成, 两组支架外膜周围炎症、动脉瘤壁炎症、血栓中中性粒细胞差异均无统计学意义($P>0.99$); 术后 1~6 个月随访未发现 brMAS 出现不良反应, brMAS+弹簧圈+阿司匹林组动脉瘤治疗后愈合快, 新生内膜形成迅速。Wang 等^[21]、王武等^[22]、张亮亮等^[23]报道将上海交通大学自主研发的交大生物镁合金系列(Jiao Da biomagnesium series, JDBM)支架共植入 7 只兔颈总动脉偏侧动脉瘤, 结果显示 JDMS 可有效治愈兔颈总动脉偏侧动脉瘤。

Mg-BMAS 可行性及生物安全性动物实验研究均基于健康血管, 而缺血性脑卒中相关研究报道鲜见。但鉴于 Mg-BMAS 具有良好的径向支撑力、生物安全性及抗血小板凝集^[24]等特性, 其在脑血管领域具有广阔的研究及应用前景。

2 在周围血管的应用

周围血管病变多聚焦于狭窄/闭塞, 血管内支架治疗禁忌证也无特别严格, 因此 BRS 在周围血管内应用比较广泛。Peeters 等^[25]2005 年报道采用可吸收金属支架(absorbable metal stent, AMS)(德国 Biotronik 公司)治疗 20 例下肢严重缺血患者, 术后 3 个月下肢血管通畅率 68.4%(13/19), 保肢率 100%; 术后 6 个月支架尚未完全降解。该研究作为首次 Mg-BMAS 临床试验研究报道具有里程碑式意义, 但纳入患者不多, 缺少远期随访数据, 未能很好地证明 Mg-BMAS 有效性。Bosiers 等^[26]2009 年报道 AMS INSIGHT 临床随机对照试验研究, 117 例下肢严重缺血患者随机分为经皮腔内血管成形术(PTA)组(50 例, 64 个病灶)、AMS 组(59 例, 72 个病灶)和 AMS+PTA 组(7 例, 11 个病灶), 术后 1 个月、6 个月临床特征和术后 6 个月血管造影结果显示, AMS 治

疗膝下严重缺血具优越性;AMS 组术后 1 个月并发症发生率(5.3%)与 PTA 组(5.0%)差异无统计学意义($P=1.0$);术后 6 个月量化血管分析(quantitative vascular analysis, QVA)显示 AMS 组血管造影通畅率(31.8%)低于 PTA 组(58.0%)($P=0.013$), PTA 组靶病变血运重建(target lesion revascularization, TLR)率(16.0%)低于 AMS 组(31.1%)($P=0.052$)。该研究中 AMS 安全性得到证实,但 QVA 结果显示术后 6 个月 AMS 组疗效低于 PTA 组;血管通畅率远期结果与最初小样本研究阳性结果不一致,表明支架内再狭窄成为 AMS 植入后关键问题。随后,药物洗脱支架(drug eluting stent, DES)^[27]和 BPVS^[28]在下肢血管病变中应用研究发展迅速, Mg-BMAS 则因技术限制和术后再狭窄问题鲜见报道^[29]。近年国内外开展 Mg-BMAS 表面改性和结构特性优化研究,旨在满足血管内治疗需要。可见 Mg-BMAS 在周围血管病变领域应用,具有很大潜力。

3 在循环大动脉的应用

Mg-BMAS 研发初期已应用于心肺大动脉疾病。Zartner 等^[30]2005 年报道 1 例结扎动脉导管时意外结扎肺动脉 6 周的女婴:通过复合手术于狭窄处植入直径 3 mm、长 10 mm AMS 支架,即刻造影显示肺左上叶动脉过度支架化,以致灌注稍减少;术后 7 d 复查造影显示肺左上叶完全灌注,术后 33 d 右心室收缩压下降至小于外周收缩压的一半;初步验证镁基合金降解时对人体具安全性,血清镁略微升高(2.5 mmol/L),肾功能轻度下降,但无不良反应。同年, Schranz 等^[31]报道 1 例 4 周龄主动脉瓣狭窄伴室间隔缺损(VSD)男婴接受 AMS 治疗,结果显示植入晚期 AMS 径向支撑力不足,但基本能满足早期血管扩容,血清镁升高也未造成相关并发症。由此表明, Mg-BMAS 应用于儿童循环大血管可行,但安全性还需进一步探究。2019 年, Cayan 等^[32]报道研制出一种新型心脏瓣膜镁合金支架并作急性实验体内功能研究,植入 4 只约克猪体内 12 h 后,心脏多普勒超声检查显示血管内为非湍流顺行血流,未发现肺动脉反流,活体解剖检查显示瓣膜小叶完整,无结构破损和损伤迹象,未见与小叶相关血栓形成;表明急性实验期支架力学功能和瓣膜生物相容性均可接受。

Mg-BMAS 在心肺大动脉狭窄治疗中安全有效。但临床研究显示,由于受径向支撑力、降解速度和长度限制, Mg-BMAS 植入后远期降解过程中未

能提供良好的径向支撑力。目前该领域临床研究均为个案报道,为验证 Mg-BMAS 相关特性,需要进行更多动物实验和临床研究。

4 在冠状动脉的应用进展

Mg-BMAS 在发展早期就已应用于冠状动脉疾病。Heublein 等^[24]2003 年首次报道活体动物实验,在 11 只家猪冠状动脉中植入 20 枚 AE21 镁合金可降解支架(含镁、2%铝、1%稀土元素如铈、镨、钕等),支架降解快速,并可诱导新生内膜早期显著增生;随后 Biotronik 公司在 WE43 镁合金基础上改良研制出新一代 AMS-1 支架(无聚合物包覆和药物缓释涂层),动物模型中可观察到 AMS-1 均匀快速内皮化,支架内无再狭窄。为了验证 AMS-1 临床安全性和有效性, Erbel 等^[33]、Ghimire 等^[34]、Waksman 等^[35]报道参与一项前瞻性、多中心、非随机的 PROGRESS-AMS 临床试验研究,未观察到患者发生心源性死亡、心肌梗死及支架内血栓形成等并发症,但术后主要心血管不良事件(MACE)发生率(23.8%, 15/63)、TLR(39.7%, 25/63)均较高,术后 12 个月时分别高达 26.7%、45%,血管内超声(IVUS)显示管腔内再狭窄。AMS-1 植入后内膜增生和血管回缩引发的 MACE 和 TLR,成为令人关注的问题。

Wittchow 等^[36]研究测试 AMS 支架不同比例涂层聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)和紫杉醇,研制出第一代药物洗脱可吸收金属支架(drug-eluting absorbable metal scaffold, DREAMS)。Haude 等^[37-38]报道 0 期临床试验研究(BIOSOLVE-I), 47 例植入一代 DREAMS 患者 3 年随访结果显示,靶病变失败(target lesion failure, TLF)发生率为 4%, TLR 为 4.3%, 病变区心肌梗死为 2.2%, 未见心脏性死亡或支架内血栓形成;论证认为 DREAMS 具有良好的安全性。为进一步优化支架性能,二代 DREAMS 表面涂层改为 7 μm 可吸收左旋聚乳酸(PLLA)和 1.4 $\mu\text{m}/\text{mm}^2$ 西罗莫司洗脱剂,可更有效地抑制内膜增生。二代 DREAMS 最新研究(BIOSOLVE-II)结果显示,植入术后 6 个月患者 TLF 发生率为 3.3%(靶血管心肌梗死 1 例,心源性死亡 2 例), TLR 为 1.7%, 术后 36 个月 TLF 发生率为 6.8%(心源性死亡 2 例,靶血管心肌梗死 1 例,靶病变血管重建 5 例), TLR 为 4.3%, 术后 36 个月内未观察到确切或可能的支架内血栓形成;术后 12、36 个月可观察到支架内管腔丢失增加[(0.11 \pm 0.28) mm、(0.13 \pm 0.30) mm]和狭窄直径略有增加[(3.8 \pm 10.1)%、(4.1 \pm 10.2)%];相比于 BIOSOLVE-I,

长病变[(12.6±4.5) mm]、小血管直径(2.2~3.7 mm)患者在植入术后早期仍表现出良好的安全性(TLF 3.3%, TLR 1.7%),但随着时间延长,管腔丢失,出现较高 TLF(6.8%)和 TLR(4.3%)^[39]。二代 DREAMS 上市后确证试验研究(BIOSOLVE-IV)纳入 400 例患者,结果则显示术后 12 个月确切或可能的支架内血栓形成、靶血管心肌梗死、TLR 发生率分别为 0.5%、0.5%、4.6%^[40]。

冠状动脉作为 Mg-BMAS 应用最迅速的领域,同时承担着许多风险。二代 DREAMS MagmarsTM 凭借 BIOSOLVE- II 近中期研究结果上市后, BIOSOLVE-IV 研究结果并未达到前期研究预期,术后 12 个月 TLR 高达 4.6%。由此可见,即使 Mg-BMAS 理论上表现出完美特性,也需要进一步完善临床试验研究验证。

5 展望

血管内支架植入术问世以来,永久性植入支架后并发一系列问题始终为人诟病。Mg-BMAS 通过表面改性^[41]、锻造工艺改良^[42]和成分配比调整^[43]等方法,不断攻克力学强度、降解速度、支架内再狭窄、支架内血栓形成以及植入后炎性反应等问题,并逐步推广应用于脑血管、心血管和外周血管疾病等领域。Mg-BMAS 径向强度在早期为血管提供支撑力,血管恢复后逐渐降解至消失,可避免产生各种异物植入的不良反应。Mg-BMAS 在心血管领域应用研究虽然进展最为迅速,但仍处于临床应用早期,现有临床试验还局限于冠状动脉简单病变,其安全性和有效性验证还需更长期随访研究;在脑血管和外周血管领域应用研究尚处于临床前期。现有动物实验研究中动脉粥样硬化动物模型构建困难,病理条件下动物实验研究缺失,而健康血管内临床前实验则不能很好地反应可降解支架性能。由于物种特性存在差异,血管生理特点或血液理化性质不同,也可使实验结果存在不可避免的误差。此外,降解产物研究也是可降解支架不可忽视的方面。

BMAS 降解速度易受环境条件的影响。为了解决降解速度不可控问题, Son 等^[44]报道提出生物可吸收电子支架(bioabsorbable electronic scaffold, BES)纳米和集成策略:借助支架内集成传感器实现血流量测量、体温监测、炎症抑制、热疗治疗,通过无线数据传输和数据储存分析控制支架表面药物释放,达成疗效后可自行降解。该方法已通过动物实验验证。个体化支架可在血管完全恢复后通过人工干

预,精确迅速降解。除降解速度外,支架径向支撑力、生物安全性及结构特点,均会对病变血管愈合和愈合后并发症发生造成不同程度的影响。支架个体化或将成为未来血管内支架研究方向。

[参考文献]

- [1] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, et al. Intravascular stents to prevent occlusion and re-stenosis after transluminal angioplasty [J]. N Engl J Med, 1987, 316: 701-706.
- [2] Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization[J]. Eur Heart J, 2019, 40: 87-165.
- [3] Nishio S, Kosuga K, Igaki K, et al. Long-term(>10 years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents[J]. Circulation, 2012, 125: 2343-2353.
- [4] Stone GW, Abizaid A, Onuma Y, et al. Effect of technique on outcomes following bioresorbable vascular scaffold implantation: analysis from the ABSORB trials[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70: 2863-2874.
- [5] Stone GW, Granada JF. Very late thrombosis after bioresorbable scaffolds: cause for concern[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 66: 1915-1917.
- [6] 闫现政, 韩东明, 杨瑞民, 等. 可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤的可行性[J]. 中华放射学杂志, 2015, 49: 138-142.
- [7] 李宗明, 刘 耿, 张全会, 等. 可降解镁合金气管支架在兔气管狭窄模型中初步应用[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 353-356.
- [8] Zheng JF, Qiu H, Tian Y, et al. Preclinical evaluation of a novel sirolimus-eluting iron bioresorbable coronary scaffold in porcine coronary artery at 6 months[J]. JACC Cardiovasc Interv, 2019, 12: 245-255.
- [9] Vojtech D, Kubasek J, Serak J, et al. Mechanical and corrosion properties of newly developed biodegradable Zn-based alloys for bone fixation[J]. Acta Biomater, 2011, 7: 3515-3522.
- [10] Mostaed E, Sikora-Jasinska M, Drelich JW, et al. Zinc-based alloys for degradable vascular stent applications[J]. Acta Biomater, 2018, 71: 1-23.
- [11] Lin WJ, Zhang DY, Zhang G, et al. Design and characterization of a novel biocorrosible iron-based drug-eluting coronary scaffold[J]. Mater Design, 2016, 91: 72-79.
- [12] 甘俊弘, 马 晶, 崔志琼, 等. 生物可降解镁合金的全身毒性试验[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38: 4002-4005.
- [13] Razzaque MS. Magnesium: are we consuming Enough?[J]. Nutrients, 2018, 10: 1863.
- [14] 彭志清, 陈 亮, 丁 健, 等. 镁合金支架植入兔腹主动脉后血管内膜免疫组化及血清镁离子浓度观察[J]. 介入放射学杂志, 2018, 27: 554-557.
- [15] Saver JL, Starkman S. Magnesium in clinical stroke[M]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011: 205-216.
- [16] Shadman J, Sadeghian N, Moradi A, et al. Magnesium sulfate

- protects blood-brain barrier integrity and reduces brain edema after acute ischemic stroke in rats[J]. *Metab Brain Dis*, 2019, 34:1221-1229
- [17] Saver JL, Starkman S, Eckstein M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 528-536.
- [18] Can A, Rudy RF, Castro VM, et al. Low serum calcium and magnesium levels and rupture of intracranial aneurysms[J]. *Stroke*, 2018, 49: 1747-1750.
- [19] Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Dietary magnesium intake and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies[J]. *Am J Clin Nutr*, 2012, 95: 362-366.
- [20] Gruter BE, Taschler D, Strange F, et al. Testing bioresorbable stent feasibility in a rat aneurysm model[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11:1050-1054.
- [21] Wang W, Wang YL, Chen M, et al. Magnesium alloy covered stent for treatment of a lateral aneurysm model in rabbit common carotid artery: an in vivo study[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37401.
- [22] 王 武, 程英升, 李永东, 等. 可降解镁合金覆膜支架治疗兔颈总动脉侧壁型动脉瘤可行性研究[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25:151-154.
- [23] 张宪亮, 崔红凯. 生物可吸收镁合金支架治疗 20 例兔模型颈内动脉瘤影像学和组织病理学研究[J]. *河南医学研究*, 2018, 27:781-785.
- [24] 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.
- [25] Peeters P, Bosiers M, Verbist J, et al. Preliminary results after application of absorbable metal stents in patients with critical limb ischemia[J]. *J Endovasc Ther*, 2005, 12: 1-5.
- [26] 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[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2009, 32: 424-435.
- [27] Micari A, Nerla R. Vascular scaffold for below-the-knee vascular disease: have we got a new challenger?[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9: 1729-1730.
- [28] Varcoe R L, Schouten O, Thomas S D, et al. Experience with the absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold in arteries below the knee: 12-month clinical and imaging outcomes[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, 9: 1721-1728.
- [29] 黄俊杰, 栗 力. 重症肢体缺血膝下病变的治疗进展[J]. *天津医药*, 2013, 41:187-190.
- [30] 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[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2005, 66: 590-594.
- [31] Schranz D, Zartner P, Michel-Behnke I, et al. Bioabsorbable metal stents for percutaneous treatment of critical recoarctation of the aorta in a newborn[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2006, 67: 671-673.
- [32] Cohan GN, D'Amore A, Matsumura Y, et al. In vivo functional assessment of a novel degradable metal and elastomeric scaffold-based tissue engineered heart valve[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2019, 157: 1809-1816.
- [33] Erbel R, Di Mario C, Bartunek J, et al. Temporary scaffolding of coronary arteries with bioabsorbable magnesium stents: a prospective, non-randomised multicentre trial[J]. *Lancet*, 2007, 369: 1869-1875.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Wittchow E, Adden N, Riedmüller J, et al. Bioresorbable drug-eluting magnesium-alloy scaffold: design and feasibility in a porcine coronary model[J]. *EuroIntervention*, 2013, 8: 1441-1450.
- [37] Haude M, Erbel R, Erne P, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de-novo coronary lesions: 12 month results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial[J]. *Lancet*, 2013, 381: 836-844.
- [38] Haude M, Erbel R, Erne P, et al. Safety and performance of the drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS) in patients with de novo coronary lesions: 3-year results of the prospective, multicentre, first-in-man BIOSOLVE-I trial[J]. *EuroIntervention*, 2016, 12: e160-e166.
- [39] Haude M, Ince H, Toelg R, et al. Safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable metal scaffold (DREAMS 2G) in patients with de novo coronary lesions: three-year clinical results and angiographic findings of the BIOSOLVE-II first-in-man trial[J]. *EuroIntervention*, 2020, 15:e1375-e1382.
- [40] Verheye S, Włodarczak A, Montorsi P, et al. Safety and performance of a resorbable magnesium scaffold under real-world conditions: 12-month outcomes of the first 400 patients enrolled in the BIOSOLVE-IV registry[J]. *EuroIntervention*, 2019, DOI:10.4244/EIJ-D-18-01058.
- [41] Liu J, Zheng B, Wang P, et al. Enhanced in vitro and in vivo performance of Mg-Zn-Y-Nd alloy achieved with APTES pre-treatment for drug-eluting vascular stent application[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016, 8:17842-17858.
- [42] Wang J, Wang L, Guan S, et al. Microstructure and corrosion properties of as sub-rapid solidification Mg-Zn-Y-Nd alloy in dynamic simulated body fluid for vascular stent application[J]. *J Mater Sci Mater Med*, 2010, 21:2001-2008.
- [43] 关绍康, 王 俊, 王利国, 等. 一种可生物降解血管支架用 Mg-Zn-Y-Nd 镁合金及其制备方法[P]. 中国专利, CN20111-0043303.8, 2011-10-19.
- [44] Son D, Lee J, Lee DJ, et al. Bioresorbable electronic stent integrated with therapeutic nanoparticles for endovascular diseases[J]. *ACS Nano*, 2015, 9: 5937-5946.

(收稿日期:2019-12-11)

(本文编辑:边 佑)