

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.32.003

PGLA 编织支架的制备与初步体内评价 *

蒋金均¹ 侯静文² 李明娜¹ 沈园园^{1△}

(1 上海交通大学药学院 上海 200240; 2 上海交通大学分析测试中心 上海 200240)

摘要 目的: 热拉伸会改变纤维的结构和性能,进而影响由纤维编织而成的支架的性能。本文考察了 PGLA 纤维的拉伸倍数对编织支架在 SD 大鼠皮下的体内降解行为的影响。**方法:** 制备了基于生物可降解高分子材料聚乙交酯丙交酯(PGLA, GA/LA 摩尔比=90/10)的完全生物可降解编织支架,通过测试支架在大鼠体内降解过程中的失重、表面形貌、热性能、径向压缩力等变化情况,考察了纤维的不同的拉伸倍数对支架体内降解过程的影响。**结果:** 用拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织的支架在植入 SD 大鼠皮下后降解最慢,重量、吸水率、结晶度、化学成分和径向压缩力的变化最慢,植入体内 10 天后能够保持完整的支架形态。**结论:** 纤维的拉伸倍数会影响由纤维编织成的支架的热性能和力学性能的变化,本研究结果表明这种新的手工编织的支架具有短暂支撑管腔狭窄的潜在应用,为支架的材料选择和制备方法提供了参考,为在体内起到短暂支撑作用的支架的深入研究提供了实验基础。

关键词: 聚乙交酯丙交酯;生物可降解支架;体内

中图分类号: Q95-3; R918; R318.08 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)32-6210-06

Preliminary in-vivo Evaluation of Hand-made Biodegradable Poly (glycolide-co-lactide) Braided Stents*

JIANG Jin-jun¹, HOU Jing-wen², LI Ming-na¹, SHEN Yuan-yuan^{1△}

(1 School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China;

2 Instrumental Analysis Center, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, 200240, China)

ABSTRACT Objective: Heat-stretching treatment will change structural morphologies and properties of the fibers, thereby affecting the properties of the stents made by these fibers. In this paper, the effect of draw ratio of PGLA filament on the degradation behaviors of PGLA stents was evaluated under dorsal subcutis of male SD rats. **Methods:** Poly (glycolide-co-lactide) (PGLA) stents were braided by a single strand of PGLA (glycolic acids/lactic acids (mole/mole) = 90/10) filament with a draw ratio of 3, 4 or 5. The stents were retrieved at different time and evaluated in terms of the morphology, weight loss, water uptake, and chemical composition, together with the mechanical and thermal properties after implantation in vivo for 20 days to investigate the effect of draw ratio of PGLA fiber on the degradation behaviors of PGLA stents. **Results:** Only the stents with a filament draw ratio of 5 could be separated and removed from the inner plastic tube and outer Ni-Ti alloy stent after 10 days of implantation. Results demonstrated that the stents with highest draw ratio (5) had slowest changes of stent weight loss, water uptake, crystallinity, chemical composition and radial compression strength after implantation. Moreover, the crystallinity of stent increased with implantation time during the investigated period and the glycolic acids (GA) segments of PGLA molecules hydrolyzed faster than the lactic acids (LA) ones. **Conclusion:** The results indicated that the filament draw ratio would certainly affect the degradation and mechanical properties of the stents, and this new hand-made braided stent has great potential for supporting intraluminal obstruction for a temporary period, which could offer experimental data for the selection of materials and preparation of biodegradable stents, thus attribute to development of braided biodegradable stents.

Key words: Poly (glycolide-co-lactide); Biodegradable stent; In vivo

Chinese Library Classification: Q95-3; R918; R318.08 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)32-6210-06

前言

支架由于具有提供支撑扩张管壁的作用,在治疗人体腔道狭窄方面(如血管、食管、气管、胆管和尿道的阻塞或狭窄)发挥着越来越重要的作用^[1-9]。目前临床上使用的支架主要是塑料支

架或金属支架。金属支架具有支撑力大、管道闭合时间长的优点,可以应用于各种类型的管道阻塞包括恶性肿瘤^[9]。但是金属支架也具有缺点,比如由于上皮组织增生造成的再次阻塞,会造成支架取出的困难,因此并不适合于治疗良性狭窄^[8,12]。最近几年,生物可降解支架吸引了大家的关注,有报道指出可降解

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81171439)

作者简介:蒋金均(1989-),女,硕士研究生,主要研究方向:生物降解性医药用高分子,电话:021-34204792, E-mail: jiangjinjun@sjtu.edu.cn

△通讯作者:沈园园,电话:021-34204793, E-mail: shenyanyuan@sjtu.edu.cn

(收稿日期:2014-02-28 接受日期:2014-03-25)

支架很少有可能引起上皮增生和生物膜,最重要的是不需要再次取出。因此,生物可降解支架优于金属和塑料支架,是短暂支撑的更加理想的支架^[9-13]。

生物可降解支架主要是用聚合材料包括聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)和聚乙交酯丙交酯(PGLA)制备而成。这些材料具有优越的力学性能,可以水解,而且已经通过了FDA的批准^[14]。PGLA由于具有合适的降解时间,生物相容性和力学性能,在矫形术、口腔病学和尿道手术方面具有广泛的应用前景^[15-21]。因此,在我们的研究中,我们选择PGLA作为支架的骨架材料。

关于支架的结构,目前已经有报道的是管状、螺旋状和双螺旋结构。在Xu等人^[22]的研究中,使用PLGA(molar ratio LA/GA=80/20)制备成了圆形的管状支架,考察了支架在胆汁中的体外降解行为,在总胆管探查中检测了血清肝酶的水平和组织分析,在猪体内进行了初步的缝合,结果表明PLGA在总胆管中4~5个星期自动消失,符合胆总管修复和重建的要求,起到支撑胆道、胆汁引流和减少T管相关的并发症的作用。在Hietala等人^[23]的研究中,将双螺旋结构的聚乳酸支架植入兔子的肾下大动脉,考察支架体内的降解情况。但是,螺旋结构的支架很容易移位和突然的破坏,很难运用于介入手术^[10],因此,在本研究中我们采用了手工编织的新型的网格状支架,解决这个问题。为了评估这种新的手工编织的支架结构,通过测量支架在大鼠体内降解过程中的失重、通过扫描电子显微镜、差式量热法、径向压缩实验等手段,表征了支架在降解过程中的表面形貌、热性能、径向压缩力等变化情况,考察了纤维的不同的拉伸倍数对支架体内降解过程的影响。

1 材料和方法

1.1 仪器与试剂

扫描电子显微镜(SEM,JSM-7401F,日本东京JEOL公司),万能力学测试机(TI-FR020 A50,德国Zwick公司),冷冻干燥机(FD-1CE,北京德天佑科技发展有限公司),恒温水浴振荡器(HA-9212S,太仓市科教器材厂),电子天平(BSA124S,德国赛多利斯Sartorius),游标卡尺(上海精密仪器仪表有限公司),超净台(JB-CJ-1-FX,吴江市万里彩钢净化有限公司),超声波仪(SCQ-5201,上海幸运超声波仪器设备厂),差式量热扫描仪(DSC 204F1,德国Netzsch公司)。

SD大鼠(上海斯莱克动物有限责任公司);二氯甲烷(上海凌峰化学试剂有限公司);碘酒(国药集团化学试剂有限公司);水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司);其他的试剂均为市售分析纯。

1.2 实验方法

1.2.1 PGLA支架的制备 PGLA支架是由单根的PGLA(摩尔比GA/LA=90/10)纤维经手工编织而成。纤维是由东华大学提供,直径0.22 mm,拉伸倍数分别为3、4和5。手工编织的PGLA支架直径为10 mm,长度为15 mm。支架放在100℃的烘箱中1 min热定型。为了便于支架取出,我们制备了一个三层结构的植入体用于体内实验,如图1所示,内层塑料管起支撑作用,最外层的镍钛金属支架保护中间的PGLA支架不被新生的组织覆盖包裹。

1.2.2 动物实验 雄性SD大鼠,体重250 g~300 g,购于上海斯

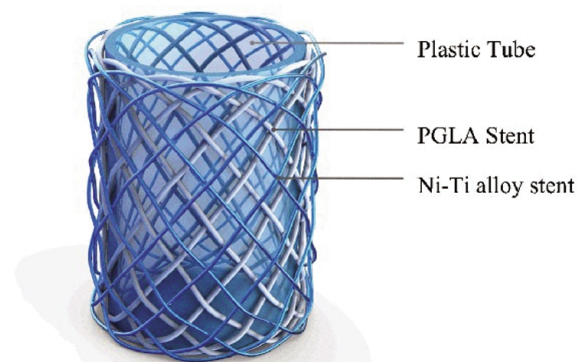


图1 PGLA生物可降解支架体内评价的三层结构植入体的结构示意图。最内层为塑料管,起支撑作用;中间层为PGLA生物可降解支架;最外层为镍钛金属支架,保护支架不被新生的组织包裹。PGLA支架直径为10 mm,长度为15 mm

Fig. 1 Schematic illustration of the tri-layered structure implant for in vivo evaluation of PGLA stent including inner plastic tube, middle PGLA stent and outer Ni-Ti alloy stent. The inner plastic tube is used as a support, the outer Ni-Ti alloy stent is used to protect PGLA stent from complete embedment of proliferating tissue. The PGLA stent is 10mm in diameter and 15mm in length

莱克实验动物有限责任公司,饲养在SPF级洁净动物房内,环境温度恒定在25℃,常规湿度,每日给予12小时周期的光照,无限量供应水和饲料。首先,麻醉大鼠,腹腔注射浓度为10%的水合氯醛溶液(剂量:300 mg水合氯醛/kg体重),2 min后,大鼠进入深度麻醉。然后,剔除大鼠背部的毛发,用碘伏消毒皮肤,在皮肤上剪开2 cm×3 cm大小的切口,并用钝性镊子分离结缔组织,将三层结构的植入体植入到皮下。用手术缝合线缝合切口,消毒清理后,将大鼠放入笼中苏醒。为避免感染,在植入后第一天在伤口处涂抹青霉素-链霉素溶液。

1.2.3 失重率和吸水率 PGLA支架精密称重(W_0)。在预设的时间点,大鼠腹腔注射浓度为10%的水合氯醛溶液(剂量:300 mg水合氯醛/kg体重)进行麻醉,2 min后,大鼠进入深度麻醉。剔除植入部位的大鼠的毛发,用碘伏消毒皮肤后,剪开2 cm×3 cm大小的切口,用钝性镊子剥开大鼠的结缔组织,取出三层结构的植入物。紧接着,将中间层的PGLA支架从三层结构的植入体重剥离出来。用75%的酒精消毒后,再用蒸馏水冲洗3次,称湿重(W_{wet})。然后,将支架放入冷冻干燥机干燥24小时,直至恒重,称干重(W_{dry})。支架转移到-20℃的低温冰箱中保存,用于后续表征。失重率(Weight loss(%))通过下面的方程(1)计算得到:

$$\text{Weight loss(\%)} = 100 \times (W_0 - W_{dry}) / W_0 \quad (1)$$

其中, W_0 和 W_{dry} 分别是支架植入前后的原始重量和干重。

支架的吸水率(Wateruptakeratio(%))通过下面的方程(2)计算得到:

$$\text{Wateruptakeratio(\%)} = 100 \times (W_{wet} - W_0) / W_0 \quad (2)$$

其中, W_{wet} 植入后支架的湿重。

1.2.4 扫描电子显微镜(SEM) 将支架在液氮下淬冷后,在低温下断裂,获得支架的截面。支架的表面和截面,在离子溅射仪

上使用 gold-palladium 靶头在 20 mA 电流下喷金。采用扫描电子显微镜 (SEM, JSM-7401F; JEOL Ltd, Japan) 观察支架的表面和截面的微观结构。SEM 的加速电压为 1 kV, 电流为 20 mA。

1.2.5 核磁实验 (NMR) 植入前后 PGLA 支架的组成变化, 在 MERCURY plus 400 核磁共振仪上室温下测定, 用氘代六氟异丙醇作溶剂。

1.2.6 差示扫描量热法 (DSC) 采用差示扫描量热仪 (Differential scanning calorimetry, DSC) 测定支架的热性能转变行为。分别称取 10 mg 各种支架, 放入铝制坩埚中。实验在氮气气氛中进行, 氮气流速度为 20.0 mL/min。测试升温程序为: 从室温升到 230 °C, 升温速度为 10 °C/min, 支架样品在 230 °C 保持 5 min 以去除热历史, 然后冷却到 0 °C, 降温速度为 10 °C/min, 然后由 0 °C 加热到 230 °C (第二次升温), 加热速率为 10 °C/min。玻璃化转变温度 (T_g) 是从第二次升温曲线得到, 结晶度 (X_c) 通过 PGLA 支架的焓变和完全结晶的 PGA 的焓变比较, 用下面的方程 (3) 计算得到 PGLA 的结晶度:

$$X_c = \frac{1.11 \times [\Delta H_m - |\Delta H_c|]}{\Delta H_m^0} \times 100\% \quad (3)$$

其中, ΔH_m 和 ΔH_c 分别是熔融焓和结晶焓。 ΔH_m^0 是完全结晶的单位质量的 PGA 熔融焓, $\Delta H_m^0 = 203 \text{ J/g}$ 。

1.2.7 径向压缩力实验 使用万能力学测试机 (Instron-5543) 测试植入前后 PGLA 支架的径向压缩力学性能。将 PGLA 支架放置在测试机的上下移动压板之间, 设置压缩速度为 10 mm/min, 电脑程序记录发生径向形变过程中承受的相应的压缩力。

2 结果与讨论

2.1 失重率和吸水率

如图 2 所示, 由拉伸倍数为 4 的 PGLA 纤维编织形成的支架在植入 6 天后质量损失不明显, 自第 7 天开始逐渐加快, 到第 10 天时, 损失了初始质量的 52%。而由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架, 在植入 10 天后, 质量基本保持不变。这说明, 随着编织形成 PGLA 支架的纤维的拉伸倍数的增加, 支架的失重变得越来越慢。

支架在体内降解过程中吸收水分, 吸水率可在一定程度上反映支架内部孔隙结构。本文对由拉伸倍数为 4 和 5 的 PGLA

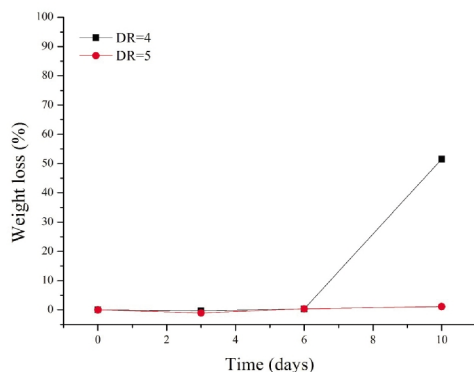


图 2 不同拉伸倍数 (4 和 5) 的 PGLA 纤维编织形成的支架的失重率随着植入时间的变化情况

Fig. 2 Weight loss (wt %) of the PGLA stents made of PGLA filaments with different draw ratios (DR, 4 or 5) vs. implantation time

纤维编织形成的支架的吸水率进行了考察, 结果如图 3 所示。在植入 3 天后, 由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架吸水作用不明显 (1%), 在植入 10 天后, 吸水率增加到 5%。而由拉伸倍数为 4 的 PGLA 纤维编织形成的支架在植入 3 天后吸水率就达到了 7%, 这比由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架的吸水率高了很多。随着降解的继续进行, 支架的吸水率变慢, 在植入 10 天时吸水率接近 10%。这可能是由于酯键的水解产生了亲水性的羧基端, 使得支架的吸水率的增大^[24]。

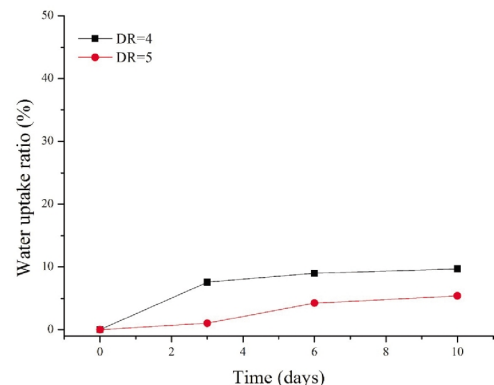


图 3 由不同拉伸倍数 (4 和 5) 的 PGLA 纤维编织形成的支架的吸水率随着植入时间的变化情况

Fig. 3 Water uptake ratio (wt %) of the PGLA stents made of PGLA filaments with different draw ratios (DR, 4 or 5) vs. implantation time

2.2 支架的微观结构

植入前后, 支架的表面和截面的形貌变化如图 4 所示。植入前, 支架的表面和截面呈现清晰的三维立体的蜂窝状的空孔隙结构, 孔的直径大于 $1 \mu\text{m}$ 。植入 10 天后, PGLA 支架的表面, 有些部位的清晰的蜂窝状结构开始连成一片, 支架表面和截面的孔的数量减少。植入 20 天后, 支架表面有更多的地方孔隙都连成一片, 支架表面和截面的孔的数量进一步减少。图 4 中还可以看出, PGLA 支架的截面比表面降解得更快, 这可能是由支架的自催化作用引起的^[25,26]。PGLA 大分子降解形成乳酸和羟基乙酸, 这些水溶性的低聚物能够加速高聚物内部的降解。

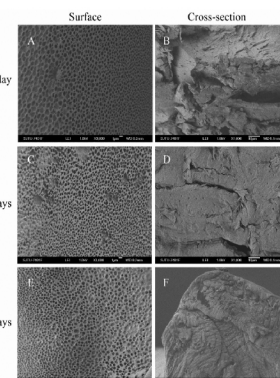


图 4 由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架在植入前、植入 10 天和植入 20 天的表面 (A, C, E) 和截面 (B, D, F) 的形貌

Fig. 4 SEM images of surface (A, C, E) and cross-sections (B, D, F) of the PGLA stent made of PGLA filament with a draw ratio (DR) of 5 after implantation for 0, 10 and 20 days

2.3 支架材料的结构变化

由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架在植入 0 和 10 天的核磁图谱,如图 5 所示。LA 链段和 GA 链段都会出现吸收峰。1.61 ppm 处是 LA 链段 -CH₃ 的质子峰,5.28 ppm 是 LA 链段 -CH- 的质子峰,4.89 ppm 是 GA 链段 -CH₂- 的质子峰。根据化学位移在 4.89 ppm 和 1.61×10^{-6} 处的积分可计算出 PGLA 中链段 GA 和 LA 的摩尔比。植入 0 和 10 天,GA/LA 摩尔比从 8.05 降到了 6.80,这是因为 GA 链段比 LA 链段更容易降解。

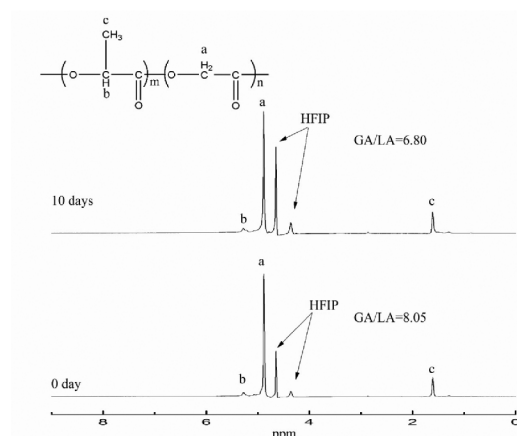


图 5 由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架在植入 0 天和 10 天的 ¹H-NMR 谱图

Fig. 5 ¹H-NMR spectra of the PGLA stents made of one PGLA filament with a draw ratio of 5 after implantation for 0 and 10 days

2.4 支架的热性能变化

通过 DSC 测定了降解过程中 PGLA 支架的热性能变化,DSC 扫描结果见表 1。PGLA 支架的玻璃化转变温度(T_g)减小。

表 1 由不同拉伸倍数(3、4 和 5)的 PGLA 纤维编织形成的支架的热力学性能随着植入时间的变化情况

Table 1 Thermal properties of the PGLA stents made of PGLA filaments with different draw ratios (DR, 3, 4 or 5) after implantation for different time

DR	Implantation time(d)	T_g (°C)	T_c (°C)	T_m (°C)	ΔH_c (J/g)	ΔH_m (J/g)	X_c %
3	0	41.7	135.0	201.9	-33.9	38.4	2.5
	3	40.1	125.0	205.2	-38.9	57.4	10.1
	6	39.3	120.7	204.8	-25.8	64.1	20.9
	10	33.1	106.1	198.5	-24.5	74.9	27.6
4	0	41.3	136.3	201.8	-25.8	32.3	3.5
	3	40.6	129.8	205.4	-41.3	56.3	8.2
	6	37.8	120.3	204.7	-42.3	67.1	13.6
	10	32.2	111.7	198.6	-44.4	75.7	17.1
5	0	41.2	137.0	201.5	-30.3	37.4	3.9
	3	40.7	135.9	205.1	-36.8	50.6	7.5
	6	39.9	134.7	205.2	-43.5	54.1	5.8
	10	37.3	125.2	204.9	-49.6	68.2	10.2

2.5 支架的径向压缩力的变化

径向支撑力是支架对径向外压的抗力或支架对作用于其外力的应变力,这个特性决定了支架能否牢固贴附于管壁并发挥足够的支撑作用,是支架最重要的技术指标之一,直接影响其临床应用前景。PGLA 编织支架的径向压缩力的变化如表 2 所示。支架的力学性能和拉伸倍数有直接的关系。由拉伸倍数

由拉伸倍数分别为 3、4 和 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架半结晶,这个从熔融焓比结晶焓更大能够看出来。熔融温度(T_m)分别为 201.9、201.8 和 201.5 °C,相应的熔融焓分别为 38.4、32.3 和 37.4 J/g。植入 10 天后,由拉伸倍数为 3 的 PGLA 纤维编织形成的支架的熔融温度增加到了 204.8 °C,熔融焓为 74.9 J/g,由拉伸倍数为 4 的 PGLA 纤维编织形成的支架的熔融温度增加到了 198.6 °C,熔融焓为 75.7 J/g,而由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架的熔融温度增加到了 204.9 °C,熔融焓为 68.2 J/g。在 PGLA 纤维拉伸过程中结构变化的一个重要方面是结晶,即非晶区分子链在单轴应力作用下逐渐取向,进而排入晶格中。结晶度参数是表征 PGLA 纤维结晶过程的重要参数。植入 10 天后,拉伸倍数分别为 3、4 和 5 的 PGLA 纤维的结晶温度(T_c)从 0 天的 135.0、136.3 和 137.0 °C 降低到 106.1、111.7 和 125.2 °C。 T_c 降低说明 PGLA 结晶能力增强。在植入 0 天时,制备成 PGLA 支架的拉伸倍数分别为 3、4 和 5 的纤维的结晶度分别为 2.5%、3.5%和 3.9%,这是由于随着拉伸倍数的变大,支架材料非晶区的分子链经取向后排入晶格,使得支架材料的分子链的结晶度增加。随着降解的进行,可以发现对于拉伸倍数的 3、4 和 5 的制备成 PGLA 支架的材料,结晶度增加,这是由于首先发生降解的是非结晶区域,随着非结晶区的降解,整个分子链的结晶度增大。对比三种材料的结晶度随着降解进行的增大的幅度,可以发现,拉伸倍数为 5 的纤维制备成支架的材料,结晶度增加得最慢,植入 10 天后,结晶度从 3.9%增加到 10.2%,而拉伸倍数为 3 的纤维制备成支架的材料,结晶度增加得最快,植入 10 天后,从 2.5%增加到 27.6%,这说明随着拉伸倍数的增加,支架的降解更加缓慢,这可能是由于结晶度的大小会影响材料的降解,一般情况下,结晶度越大,材料的降解越缓慢^[27]。

为 4 和 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架具有不同的初始径向压缩力。随着拉伸倍数的增加,支架的径向压缩力变大。由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架在压缩 3 mm 时的径向压缩力为 1.2 N,而由拉伸倍数为 4 的 PGLA 纤维编织形成的支架的在压缩 3 mm 时的径向压缩力为 0.8 N。随着体内植入时间的延长,支架的径向压缩力逐渐变小。但是在植入 3 天

后,支架的径向压缩力都有了轻微增加的现象,可能是由于支架在体内降解过程中随着无定形区的酯键的水解,材料出现许多分散的晶区,支架材料的结晶度上升,强度上升。但是随着降解的不断进行,这些晶粒也发生酯键的水解,使得支架材料的结晶度又出现下降的趋势,材料对外力的承载能力逐渐下

降,支架失去支撑的作用,直至最后支架材料完全降解,从体内消失。PGLA 支架的力学性能和降解时间有关系,由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架能在体内保持 2 周的支撑作用,有望成为体内起短暂支撑作用的生物可降解支架。

表 2 不同拉伸倍数的 PGLA 支架在植不同时间点的力学性能

Table 2 Mechanical properties of the PGLA stents made of PGLA filaments with different draw ratios (DR, 3, 4 or 5) after implantation for different time

Stent	Implantation time (d)	Displacement (mm)	Maximum force (N)	Compression force of 3 mm (N)	Length (cm)	Radial strength (N/cm)
DR4	0	9.8	1.3	0.8	1.5	0.9
DR5	0	9.6	1.5	1.2	1.5	1.0
DR4	3	9.7	1.1	0.9	1.5	0.7
DR5	3	9.9	1.7	1.3	1.5	1.1
DR4	6	9.8	0.7	0.5	1.5	0.5
DR5	6	9.9	1.4	1.1	1.5	0.9
DR5	10	9.7	0.9	0.7	1.5	0.6
Metal	--	9.0	1.8	1.3	1.5	1.2

3 结论

皮下降解主要是酶的作用下或者通过细胞吞噬作用进行降解,更能够模拟人体内环境中的降解特征,因此是评价生物医用生物可降解材料的降解特点和生物相容性的经常使用的方法。通常情况下,皮下的降解要比体外降解更迅速^[28,29]。

本文对由拉伸倍数分别为 3、4 和 5 的 PGLA 纤维编织形成的支架进行了体内降解评价。在预设的时间点,考察了 PGLA 支架的重量损失、吸水情况、形态变化、化学组分变化、热性能和力学性能。结果表明,纤维的拉伸倍数越大,支架材料的非晶区的分子链经过取向后排入晶格,使得初始结晶度更大;降解过程中,非晶区首先降解,使得支架材料整体的结晶度增加;而由于晶区的亲水性降低,使得支架材料的降解更慢,所以结晶度增加的幅度更小,质量损失更小。同时,纤维的拉伸倍数还会影响支架的径向压缩力,纤维的拉伸倍数增加,支架的径向压缩力变大;同时通过比较 PGLA 支架和相同规格大小的金属支架的径向压缩力的大小,发现 PGLA 支架具有与金属支架相当的径向压缩力,并且拉伸倍数为 5 的支架在植入 10 天后仍能保持较为完整的支架形态。综上,PGLA 纤维的拉伸倍数对编织形成的 PGLA 支架的性质影响很大。本研究说明由拉伸倍数为 5 的 PGLA 纤维手工编织的 PGLA 支架能够起到短暂支撑作用,符合需要短暂支撑作用的支架要求^[18],PGLA 材料是制备具有短暂支撑作用支架的良好备选材料,为在体内起到短暂支撑作用的支架的深入研究提供了实验基础。

生物完全可降解支架可以在体内自行降解,不需要再次手术取出,具有优于临床上使用的塑料支架和金属支架的许多优点,具有广阔的应用前景。但由于各种限制,本文没有建立动物模型,进行更加全面的体内安全性和有效性的评价。同时,理想的生物完全可降解支架不仅具有支撑的作用,还具有载药起到药物治疗作用。目前,本课题组正在计划将可降解支架的骨架直接作为药物载体,将药物与支架合为一体,并建立大动物非血管腔道中的安全性评价。

参考文献(References)

- [1] Freeman ML. Bioabsorbable stents for gastrointestinal endoscopy [J]. Techniques in Gastrointestinal Endoscopy, 2001, 3(2): 120-125
- [2] 王翔飞, 葛均波. 支架内再狭窄与药物支架的临床研究现状 [J]. 中国临床医学, 2006, 13(6): 902-905
Wang Xiang-fei, Ge Jun-bo. The overview of clinical trials of drug-eluting stents and in-stent restenosis[J]. Clinical Medical Journal of China, 2006, 13(6): 902-905
- [3] Shen Li, Wang Qi-bing, Wu Yi-ze, et al. Short-term effects of fully bioabsorbable PLLA coronary stents in a porcine model [J]. Polymer Bulletin, 2012, 68(4): 1171-1181
- [4] Han Ya-ru, Fan Zhong-yong, Lu Zhi-qian, et al. In vitro Degradation of Poly (L-lactide)-co- (trimethylene carbonate) Copolymers and a Composite with Poly (L-lactide)-co-glycolide Fibers as Cardiovascular Stent Material [J]. Macromolecular Materials and Engineering, 2012, 297(2): 128-135
- [5] Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study [J]. Gastrointestinal endoscopy, 2010, 72(5): 927-934
- [6] 李宁, 姚海涛, 夏启胜, 等. 加热支架治疗食道癌的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2008, 8(4): 734-736
Li Ning, Yao Hai-tao, Xia Qi-sheng, et al. Progress on heating stent in treatment of patients with esophageal carcinoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2008, 8(4): 734-736
- [7] Anthony H. C. Ng, Nelson S. P. Ng, G. H. Zhu, et al. A fully degradable tracheal stent: In vitro and in vivo characterization of material degradation [J]. Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials, 2012, 100(3): 693-699
- [8] Yamamoto K, Yoshioka T, Furuichi K, et al. Experimental Study of Poly-L-Lactic Acid Biodegradable Stents in Normal Canine Bile Ducts [J]. Cardiovascular and Interventional Radiology, 2011, 34(3): 601-608
- [9] 刘中文, 李钢, 潘勇, 等. 输尿管支架管在泌尿外科的临床应用价值

- [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(18): 3521-3524
- Liu Zhong-wen, Li Gang, Pan Yong, et al. The clinical value of ureteral stent in department of urology [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(18): 3521-3524
- [10] Kotsar A, Isotalo T, Mikkonen J, et al. A new biodegradable braided self-expandable PLGA prostatic stent: an experimental study in the rabbit [J]. Journal of Endourology, 2008, 22(5): 1065-1069
- [11] Vaajanen ANU, Nuutinen J-P, Isotalo T, et al. Expansion and Fixation Properties of a New Braided Biodegradable Urethral Stent: An Experimental Study in the Rabbit [J]. The Journal of urology, 2003, 169(3): 1171-1174
- [12] Itoi T, Kasuya K, Abe Y, et al. Endoscopic placement of a new short-term biodegradable pancreatic and biliary stent in an animal model: a preliminary feasibility study (with videos) [J]. Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences, 2011, 18(3): 463-467
- [13] 庄瑜, 刘俊, 肖明第. 可降解冠状动脉支架的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(15): 2950-2953
- Zhuang Yu, Liu Jun, Xiao Ming-di. The progression of biodegradable coronary artery stent [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9 (15): 2950-2953
- [14] Yaszemski MJ, Payne RG, Hayes WC, et al. In vitro degradation of a poly(propylene fumarate)-based composite material [J]. Biomaterials, 1996, 17(22): 2127-2130
- [15] Chepurov AK, Krivoborodov GG, Zubarev AV, et al. Biodegradable ureteral stents in treating patients with infravesical obstruction [J]. Urologiia (Moscow, Russia: 1999), 2003, May-Jun(3): 44-50
- [16] Liu Hong-ze, Qi Min, Zhu Xing-hua, et al. Investigation of In-vitro degradation properties of poly (lactide-co-glycolide) blended and gradient films [J]. Journal of Functional Materials, 2011, 42(1): 43-46
- [17] Laaksovirta S, Valimaa T, Talja M, et al. Expansion characteristics and biodegradation of SR-PLGA 80/20 prostatic stent [J]. European urology, 2000, 37(Suppl. 2): 55
- [18] Xu Xiao-yi, Liu Tong-jun, Zhang Kai, et al. Biodegradation of poly (l-lactide-co-glycolide) tube stents in bile [J]. Polymer Degradation and Stability, 2008, 93(4): 811-817
- [19] Talja M, Multanen M, Valimaa T, et al. Bioabsorbable SR-PLGA horn stent after percutaneous pelvoureteral junction dissection [J]. Journal of Endourology, 2000, 14(Suppl. 1): 27
- [20] Chui Ping O, Say Chye Joachim L, Siew Hong Elyna W, et al. Effect of isothermal annealing on the hydrolytic degradation rate of poly (lactide-co-glycolide) (PLGA) [J]. Biomaterials, 2005, 26 (16): 2827-2833
- [21] 孙皎, 何伟. 聚乙交酯丙交酯体内外生物降解性能的相关研究 [J]. 生物医学工程学杂志, 2004, 21(5): 717-720
- Sun Jiao, He Wei. Study on relationship of biodegradable properties of PGLA film in vivo and in vitro [J]. Journal of Biomedical Engineering, 2004, 21(5): 717-720
- [22] Xu Xiao-yi, Liu Tong-jun, Liu Shao-hui, et al. Feasibility of biodegradable PLGA common bile duct stents: an in vitro and in vivo study [J]. Journal of materials science Materials in medicine, 2009, 20 (5): 1167-1173
- [23] Hietala EM, Salminen US, Stahls A, et al. Biodegradation of the copolymeric polylactide stent-Long-term follow-up in a rabbit aorta model [J]. Journal of Vascular Research, 2001, 38(4): 361-369
- [24] 王晓庆, 张龙, 侯宇川, 等. 电纺丝法 PLGA 可降解输尿管支架的制备及体外降解研究[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(9): 784-786, 815
- Wang Xiao-qing, Zhang Long, Hou Yu-chuan, et al. The fabrication and properties of co-polymer poly (lactic-co-glycolic acid) Ureteral stent by electrospinning [J]. Journal of China Medical University, 2011, 40(9): 784-786, 815
- [25] 张凯. 胆道内可降解支架的体内及体外的实验性研究 [D]. 吉林: 吉林大学, 2004: 27-30
- Zhang Kai. Experimental study in vivo and in vitro of degradable stent in common bile duct [D]. Jilin: Jilin University, 2004: 27-30
- [26] 田虹, 樊瑜波. 聚丙交酯-乙交酯降解研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(1): 169-171
- Tian Hong, Fan Yu-bo. Advancement of degradation of poly (lactide-co-glycolic acid)[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2011, 11(1): 169-171
- [27] 侯静文. 聚酯基高分子的合成、表征及用作药物载体的研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2011: 11-12
- [28] Yang, J. Synthesis and evaluation of poly (diol citrate) biodegradable elastomers[J]. Biomaterials, 2006, 27(9): 1889-1889
- [29] Kim HI, I. K., Lee S, et al. Tissue response to poly (L-lactic acid) -based blend with phospholipid polymer for biodegradable cardiovascular stents [J]. Biomaterials, 2011, 32 (9): 2241-2247

(上接第 6209 页)

- Li Jun, Yang Xin, Shi Peng-fei. A Fast Level Set Approach to Image Segmentation Based on Mumford-Shah Model[J]. Chinese Computers, 2002, 25(1):1176-1183
- [14] Yang Y Z, Yan H, Yao Y H, et al. A Novel Level Set Method for Ultrasonic Cardiogram Segmentation Based On Chan-Vese Model[C]. ICACSEI2013, Beijing, Atlantis Press, 2013:343-346
- [15] Li C, Xu C, Gui C, et al. Level set evolution without re-initialization: A new variational formulation, in Proc [J]. IEEE Conf. Comput. Vis. Pattern Recognit, 2005, 1:430-436
- [16] Li C, Xu C, Gui C, et al. Distance regularized level set evolution and its application to image segmentation [J]. IEEE Transaction On Image Processing, 19:3243-3254
- [17] 侯建华, 熊承义, 何翔, 等. 基于小波统计模型的医学超声图像去噪方法研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2009, 28(1): 32-36
- Hou Jian-hua, Xiong Cheng-yi, He Xiang, et al. Speckle Reduction in Medical Ultrasound Images Based on Wavelet and its Statistical Modeling [J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2009, 28 (1):32-36
- [18] Wang Z, Bovik A.C. A Universal Image Quality Index [J]. IEEE Signal Processing Letters, 2002, 9(3):81-89