

金属冠状动脉支架的耐蚀性研究进展

郭亮 梁成浩

(大连理工大学化工学院 大连 116012)

摘要 考察冠状动脉支架的应用发展,综述了国内外对支架用金属材料在腐蚀领域的研究和动向。**关键词** 冠脉支架 金属材料 耐蚀性

中图分类号 TG178 文献标识码 A 文章编号 1002-6495(2001)01-0029-04

PROGRESS IN CORROSION RESEARCH OF METALLIC CORONARY STENTS

GUO Liang, LIANG Chenghao

(School of Chemical Engineering of Dalian University of Technology, Dalian 116012)

ABSTRACT Implantation of coronary stents has developed in the recent years, and it has a good effect on the treatment of coronary artery disease. Stents are made of SUS 316L stainless steel or NiTi alloy. The most serious problems they encountered are blood compatibility and corrosion. Research of corrosion of coronary stents in *vitro* and in *vivo* has been reviewed, which includes Ni, Ti content in body after implantation, the measurement of corrosion rate and the improvement of anti-corrosion by surface modification. The most concerned topic in recent research is surface modification which can develop both anti-corrosion ability and blood compatibility. In the end, the future of stents is prospected.

KEY WORDS coronary stents, metal material, anti-corrosion

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠状动脉性心脏病或冠心病,亦称缺血性心脏病,是一种由于类脂物质如胆固醇等在单支或多支冠脉内壁上沉积,使其部分或全部阻塞而引起心肌供血障碍的心脏病^[1]。该病临床表现复杂多样,可从完全无症状直至猝死,具有极大的隐蔽性和危险性。据世界卫生组织公布,1990年世界人口的主要死因中冠心病致命的约有626万人,占死亡总数的12%;到1996年死亡人数上升至720万,占死亡率20%之多。目前我国心脏病的发病率和死亡率居世界第三,其中冠心病的比例最大,且随着人口的老齡化,这些问题也越来越突出^[2]。因此,冠心病的治疗引起了全球医学科学界的关注。

近十年来,对狭窄和完全闭塞的冠脉实施经皮穿刺介入成形术PTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty),已成为世界公认的治疗冠心病的最有效手段之一。但PTCA属创伤性治疗,其

最大威胁是术后的再狭窄^[1]。为解决这一问题,出现了不少新的介入性技术。支架植入就是其中效果较好的一种。

1 植人支架概述

自1987年Sigwart^[3]等首次报道冠脉内安放金属支架以来,临床应用日益引起重视。它是由SUS 316L不锈钢或NiTi形状记忆合金(简称NiTi SMA)制成的血管内支撑体,其化学成分列于表1。于闭合状态下经导管送至病变处,再用球囊扩张等方法使之张开,起到支撑壁的作用,能够有效防治PTCA后血管急性闭塞和再狭窄^[4]。

作为人体医用材料,对支架各方面性能都提出了很高的要求,包括可靠的扩张性和力学持久性、良好的柔韧性和几何稳定性、尽可能小的外径,优异的血液相容性和耐蚀性^[5]。这些性能的优劣都会直接影响其在临床应用中的成功与否,由于金属本身就具有良好的强度与柔韧性,所以通过合理的几何外观形状设计,就能够满足力学性能上的要求。那么,获得具有优良的耐蚀性和血液相容性的金属表面,就成为实现支架在血管内成功使用的关键,这也是

辽宁省自然科学基金资助项目(No972210)

收到初稿:1999-05-17;收到修改稿:1999-09-06

作者简介:郭亮,1975年生,硕士,工程师

Table 1 Chemical composition of metallic stents(mass %)

	Ti	Ni	Fe	Cr	Mo	Mn	Si	P	S
NiTi	bal	55							
SUS 316L	0.03	12~14	bal.	17~19	2~3	2.0	0.75	0.03	0.03

目前生物医学工程学的研究热点之一. 本文扼要地介绍冠状动脉金属支架的耐蚀性能研究进展.

2 植入支架金属的耐蚀性能

血液是存在于心脏和血管系统里面的一种流体组织, 包括血细胞和血浆两部分, 其中血浆占全血的 55%, 血细胞为红细胞、白细胞和血小板. 金属支架主要与血浆接触. 血浆中水、电解质和蛋白质占大部分, 其它还有无机物和有机物. 由于电解质和蛋白质的缓冲性, 使 pH 值维持在 7.3~7.5 之间, 动脉血约为 7.4, 静脉血约 7.3. 这是因为静脉血中 CO₂ 含量较高的缘故. 血浆中的电解质以离子形式存在, 主要为^[6] Na⁺、Cl⁻, 其它还有 K⁺、Ca²⁺、Mg²⁺ 和 HCO₃⁻、H₂PO₄⁻、SO₄²⁻. 其中 Cl⁻ 等对植入金属具有侵蚀性, 而 H₂PO₄⁻ 则有利于钝化膜的形成. 动脉血是充氧与流动的, 氧的去极化和血液的冲刷作用都会加速腐蚀的进行. 另外, 血液中的有机小分子以及细菌都会影响腐蚀速率, 例如胱氨酸等含硫分子可以促进腐蚀, 而丙氨酸等中性分子起到缓蚀的作用, 阻制腐蚀^[7]. 由此可见, 血液是一个复杂的腐蚀环境.

金属支架在血液中的腐蚀会造成基体性能和生理环境的破坏. 第一, 因构成支架的金属细丝直径只有 0.1~0.2 mm, 如果耐蚀性劣发生腐蚀损伤或局

部腐蚀, 包括点蚀以及由于与血管壁接触形成缝隙而造成缝隙腐蚀, 则会影响力学强度, 缩短使用寿命. 第二, 即使是钝性金属, 在腐蚀性介质中也会发生金属离子的释放和钝化膜的溶解. 虽然进入人体的金属离子的数量不大, 但对于其周围及整个生理环境的不良影响是不可忽视的. 当然并非所有的金属离子都是致毒的, 文献^[8]给出不同类型离子在体内的影响过程: 如果离子在体内以盐的形式存在则对生体无危害; 相反, 如果游离的金属离子在体内与生体分子如蛋白质结合, 就会引发不良的生理反应. 不同金属离子对生体产生影响见表 2^[9]. 致毒离子在体内的浓集, 将导致严重的生理危害, 如组织毒化、细胞畸变、皮肤炎等, 甚至致癌, 给病人带来痛苦. Ni、Cr 元素离子对人体的危害较大. 而广泛应用于人体的不锈钢及 NiTi SMA 是依靠这 2 种元素钝化的, 因此必须考虑金属离子的释放. 第三, 腐蚀还会从根本上改变材料的表面性能, 进而破坏其血液相容性, 造成凝血, 使血管再次堵塞. 这 3 种情况的发生尤其是后 2 种, 最终都将使手术失败, 必需重新植入支架, 会给病人带来极大的身心损害. 为了解决这些问题, 国内外都对冠脉支架用金属材料耐蚀性进行研究, 根据腐蚀环境可分为人或动物体内实验和体外实验 2 种.

Table 2 Elements in periodic table causing deformity, allergy and canceration

Period	I A	II A	III B	IV B	V B	VI B	VII B	VII	I B	II B	III A	IV A	V A	VIA	VII A	0		
1	H															He		
2	Li	Be [°]									B	C	N	O	F	Ne		
3	Na	Mg [°]									Al [°]	Si [°]	P	S	Cl	Ar		
4	K	Ca	Sc	Ti [°]	V [°]	Cr [°]	Mn [°]	Fe	Ko [°]	Ni [°]	Cu	Zn [°]	Ga	Ge	As [°]	Se [°]	Br	Kr
5	Rb	Sr	Y	Zr [°]	Nb [°]	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn [°]	Sb	Te [°]	I [°]	Xe
6	Cs	Ba	La	Hf	Ta [°]	W	Re	Os	Ir	Pt [°]	Au	Hg [°]	Tl [°]	Pb [°]	Bi	Po	At	Rn
7	Fr	Ra	Ae															
					Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
					Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr

° deformity ° deformity ° allergy ○ tumor □ canceration □ canceration possible
 □ canceration with special compounds — radiation

Table 3 Ni, Ti content in body after implantation of NiTi SMA stent(atom %)

	liver	spleen	Kidney	lung	heart	bran	har
Ni	0.012	0.011	0.121	0.012	0.011	0	0.179
Ti	0.134	0.113	0.192	0.089	0.072	0	0.325

2.1 体内实验

目前多是通过将支架植入宿主体内,进行临床观察并统计手术的成功率来评定支架的品质及性能的优劣. Gragg 等^[10-13]分别在狗冠脉血管、外周血管及兔动脉硬化血管中植入记忆合金支架,结果显示具有良好的组织相容性,血栓发生率低. 马根山等^[14]将 NiTi SMA 植入猪的髂动脉中,进行动物血常规及尿常规观察,分析毛发及重要脏器中 Ni、Ti 元素含量(表 3),未发现形状记忆合金腐蚀生锈,血管壁无异物排斥反应,各组织 Ni、Ti 元素含量均极低(小于 0.5 atom%);认为 NiTi SMA 支架具有良好的血液相容性,无明显的毒副作用.

薛森等^[15]将 NiTi SMA 埋植于大鼠体内,定期观察埋植体对局部组织产生的反应及其腐蚀变色情况,得到了与马根山等相类似的结果. 在动物体内的实验为支架在人体中的应用奠定了基础.

Cook 公司一项多中心登记的统计结果显示^[16],从 1988 年 8 月至 1992 年 1 月植入 Gianturco-Roubin 不锈钢长支架(20mm)779 个,成功率为 95%. 定量造影分析显示,术前冠状动脉腔再狭窄率是 83.9%,PTCA 术后为 63.4%,支架植入后再狭窄率为 14.9%. 另外,一项大规模的 Paimaz-Schatz 不锈钢支架的试验研究了 516 名原发性冠状血管病变^[17],支架组 259 名,PTCA 组 257 名;7 月后再狭窄率前者为 22%,后者为 32%;而且,接受支架治疗的病人有 80% 未发生心脏事件(死亡、心肌梗塞等),而 PTCA 组仅 67%. 可见,支架起到防治 PTCA 术后血管急性闭塞和再狭窄的作用.

体内实验结果能够直接反应支架的临床应用情况. 然而,实验周期长,结果受不同的宿主个体和植入技术变化的影响,并且不能直接得到植入金属材料的腐蚀速率.

2.2 体外实验

David D. Zabel 等^[18]在 0.9% NaCl 溶液、血浆中对 316L 不锈钢进行了恒电位阳极溶解,借助俄歇电子能谱分析金属表面的腐蚀产物膜的成分及厚度,发现它们与腐蚀环境有很大关系. 例如,蛋白质的存在会使膜增厚,至于成膜机理还在探索中. J. L. Woodman 等^[19]的研究结果证实,316L 不锈钢在动

物体内的腐蚀产物主要是以与血浆蛋白相结合的有机金属离子形式存在的,不是以水和氧化物的形式存在的. 这都说明了血液环境中有机分子(主要是血浆蛋白质)的存在明显影响腐蚀过程.

在计算植入金属在体内释放速度方面也提出新的方法. Stanley A Brown 等^[20,21]在盐溶液、10% 血浆溶液中及大鼠体内分别对不锈钢、Co-Cr-Mo 合金进行阳极极化加速腐蚀,通过原子吸收光谱测量溶液和大鼠血浆、尿中 Cr、Ni 离子的浓度,利用法拉第定律的方法推算金属的溶解量,得到了与用失重法计算相一致的结果. 国内王小祥等^[22]也用原子吸收光谱分析 NiTi SMA 在 1% NaCl 溶液中的 Ni 离子释放速度,推算其腐蚀速度,得到了与薛森等人失重法的相近结果,支持了 Brown 的工作. 但由于该方法只能测量溶液中的金属离子含量,而不能考虑附着在植入物表面的金属氧化物或与蛋白质结合的离子,因此用这种方法得到的腐蚀速度会偏小. R. W. Revie 等^[23]通过 18-8 不锈钢和 NiTi 合金狗、兔体内与 0.9% NaCl 溶液的体外实验比较发现,体外实验在评价预处理(蒸汽杀菌,氧化等)对于植入合金腐蚀速率的影响结果与体内实验是一致的. 另外, D. A. Jones^[24]提出的用恒电流暂态线性极化法测量耐蚀性优良的医用材料的腐蚀速率是可行的.

为了减小材料的溶解释放,提出了一些改进耐蚀性的表面处理. 浦素云等^[25]发表了在模拟血液的 Tyrode's 生理盐液中静态条件下的几种植入金属材料(Ti 合金、Co-Cr-Mo 合金和 316L 不锈钢)的耐点蚀性能,并提出了对 316L 不锈钢预钝化后蒸汽处理可以提高其点蚀击穿电位. R. W. Revie 等^[23]通过体内与体外的实验也发现,18-8 不锈钢经过 132℃ 蒸汽消毒处理后腐蚀速率减小. 王小祥等^[26]通过抛光态与氧化处理后的 NiTi SMA 的腐蚀速度的比较和细胞毒性研究,一致认为 400℃ 氧化处理后的 NiTi SMA 的耐蚀性明显提高,同时细胞毒性降低. 可见,氧化处理对于提高耐蚀性是简单而且行之有效的办法,此外,还有等离子体沉积无机膜、等离子体注入等表面改性的方法. 在改进耐蚀性的同时,更重要地还要考虑表面处理对材料其它表

面性能的影响,主要是血液相容性。

体外实验具有速度快,好控制及在线观察准确反映环境对材料的影响等特点,并且为金属材料在临床上的应用提供评价材料耐蚀性的依据。但由于血液与生理盐液成分大不相同,而且目前的研究多数在静态条件下进行,忽略了有机物质和动态环境对腐蚀机理的影响,因此这方面的研究有待深入,同时需要将临床实验与体外研究更进一步有机地结合起来。

3 支架发展前景

冠状血管内支架是目前解决 PTCA 并发症的有效手段,并已大量应用于临床。由于金属支架所应用环境的特殊性,所以对其各方面性能都提出了很高的要求,包括力学性能、血液相容性和耐蚀性能。作为金属材料,其优异的力学性能可满足环境的要求,但腐蚀和诱发血栓的问题是急待解决的。

选择有效的既能提高耐蚀性又可以避免血栓形成、改善血液相容性同时操作简便的表面处理方法是当今支架表面性能研究的主要方向。已经提出了一些改进金属支架的方案^[27-29],主要包括材料表面伪饰、多聚物涂层支架、药物洗脱性多聚物涂层支架和生物多聚物涂层支架。它们为减少血栓形成,增加局部给药提供了有效的方法。还有利用物理或化学的方法在其表面形成无机陶瓷膜,大大改进了耐蚀性,减少金属的溶解和离子释放。如果能把二者有效的结合起来,将会为冠心病的治疗提供更好的保证。另外,支架还在人体的各种官腔中得到应用^[30-33],如:尿道、胆道、食管及气管等,并取得了较好的治疗效果,同时也为材料的耐蚀性研究提出了新的课题。

参考文献:

[1] 黄元铸. 心血管疾病现代治疗 江苏:江苏科学技术出版社,

1996.

- [2] The Globe Medical Device Market Update, HIMA, 1994, 41
- [3] Engl N. J. Med., 1987, 316
- [4] 侯东明. 现代诊断与治疗, 1996, 9(3):148
- [5] Biomaterials science, Academic press, 1996, 289
- [6] 上海第一医院. 人体生理学. 北京:人民卫生出版社, 1978.
- [7] 崔福斋. 生物材料学. 北京:北京科技出版社, 1996.
- [8] 摘隆夫, 廣本祥子. 材料与环境, 1998, 47(12):750
- [9] 兵中人士, 米山隆之. 材料与环境, 1989, 38(6):333
- [10] Gragg A. H. Radiology, 1984, 150:45
- [11] Sutton C S. Am. J. Roentgenol, 1988, 81:677
- [12] Wendt G. Neven Bildgebenden Verfahren, 1996, 164:72
- [13] Tomlmaga R. Am. Heart J., 1992, 123:21
- [14] 马根山. 中国生物医学工程学报, 1995, 14(3):198
- [15] 薛鑫. 中国生物医学工程学报, 1983, 2(1):28
- [16] Roubin G S, Baim DS, Leon M, et al. Circulation, 1992, 85:916
- [17] Sigwart U, Puel J, Mirkovitch, et al. N. Engl. J. Med., 1987, 316
- [18] David D, Zabel, Biomed J. Mater. Res., 1988, 22:31
- [19] Woodman J L, Biomed J. Mater. Res., 1984, 18:99
- [20] Stanley A, Brown J. Biomed. Mater. Res., 1988, 22:321
- [21] 牟战旗, 梁成浩. 中国腐蚀与防护学报, 1999, 26(2):126
- [22] 王小祥. 生物医学工程学报, 1995, 12(2):95
- [23] Revie R W, Biomed J. Mater. Res., 1969, 3:465
- [24] Jones D A. Cormsion, 1966, 198
- [25] 浦素云. 中国生物医学工程学报, 1988, 7(3):125
- [26] 王小祥. 中国生物医学工程学报, 1996, 15(4):374
- [27] 国外医学生物医学工程分册, 1992, 15(1):39
- [28] 侯东明. 现代诊断与治疗, 1998, 9(2):89
- [29] 袁晋青. 心血管病学进展, 1997, 18(4):193
- [30] 邱长友. 中华外科杂志, 1991, 29(6):369
- [31] 顾万清. 中华外科杂志, 1993, 31(5):260
- [32] 董宗俊. 中华外科杂志, 1993, 31(5):264
- [33] 刘阳. 中华生物医学工程学报, 1996, 15(3):245