



Views & Comments

心血管植入材料及器械的研究与进展

王云兵

National Engineering Research Center for Biomaterials, Sichuan University, Chengdu 610064, China

心血管疾病（CVD）是全球主要的死亡原因，每年造成的死亡人数已超过1770万人[1]。中国心血管疾病患者已达3.3亿人，占疾病死亡总人数的43%以上，远远高于癌症和其他疾病[2]。冠心病（CHD）和结构性心脏病（SHD）是临床常见的高风险心血管疾病。近年来，植入材料及器械，特别是微创介入材料及器械，已成为治疗心血管疾病的最有效的工具，其中主要包括血管支架、药物洗脱球囊、心脏瓣膜、心脏封堵器、人工血管、可注射抗心衰水凝胶和左心室辅助装置（LVAD）等[3-4]。

心血管支架和药物洗脱球囊

与裸金属支架（BMS）相比，药物洗脱支架（DES）成功地降低了再狭窄（ISR）发生率，目前已广泛用于冠心病（CHD）的治疗。然而，长期临床结果表明，DES仍存在晚期或极晚期血栓形成及再狭窄等不良并发症发生的风险。DES涂层中抗增生药物的局部释放在抑制平滑肌细胞过度增殖的同时，也会引起内皮细胞愈合延迟，最终导致新生内膜表面内皮层不完整和内皮功能失调。血管支架的骨架材料及表面涂层的创新研究不断推动着DES的发展。在表面涂层方面，研究人员目前专注于优化出具备更加理想药物释放的载药涂层或开发可以模拟内皮细胞功能的新型涂层[5-6]。对支架骨架材料而言，非降解支架的永久残留会导致持续的炎症反应，使血管难以恢复其生理脉动功能。由生物可吸收的聚合物或金属制备的生物可吸收血管支架（BVS）具备促进血管功能再生恢复的潜

力，成为DES的未来发展方向。目前关于BVS的研究集中在通过优化设计，获得足够径向支撑强度、更小厚度及轮廓尺寸的支架筋结构。然而不容忽视的是，现有DES所采用的常规标准，如要求获得尽可能薄的新生内膜，可能并不适用于BVS的设计。植入BVS后，如果新生内膜厚度过薄，支架降解破碎时，一旦有少量BVS碎片掉入血管，就有可能导致血栓形成等不良事件发生的风险。因此，在开发BVS时，应保证形成的新生内膜覆盖支架植入部位，以便在降解过程中避免支架降解碎片脱落，并促进血管愈合。

除支架以外，针对DES的不足，药物洗脱球囊（DEB）也是治疗冠心病的手段之一。DEB无需使用支架，从而可以避免因支架使用带来的各种潜在的不良事故发生。不过，尽管DEB在临床上已取得了较好的效果，但由于球囊扩张时间较短（30~60 s），药物从球囊表面输送到管腔病变部位的效率通常较差。因此，迫切需要进一步优化设计药物递送新技术，以提高DEB的治疗效果。

人工心脏瓣膜

心脏瓣膜疾病是一种常见的心脏疾病，人工心脏瓣膜置换术已成为治疗该类疾病的最佳方案。近年来，心脏瓣膜置换手术的发展趋势已由外科开胸手术向生物瓣膜微创介入手术转变。目前商业化的生物心脏瓣膜大多由戊二醛处理的猪或牛心包等异种组织制成，但该类瓣膜存在毒性的醛基残留，易发生瓣膜钙化、微血栓形成、免疫排斥反

应、内皮细胞黏附困难等缺陷，造成其使用寿命较短，仅有10年左右。此外，生物心脏瓣膜需浸泡在戊二醛溶液中的保存方式也进一步限制了其使用性能。目前该领域的研究重点是通过更优的策略从根本上提升人工心脏瓣膜材料的综合性能，其中包括：①具有抗钙化和抗血栓性能的戊二醛交联瓣膜改性策略；②生物相容性更优的新型非戊二醛交联生物瓣膜；③心脏瓣膜材料的干态保存；④合成高分子瓣膜材料及低免疫原性的新型瓣膜材料[7-8]。目前人工瓣膜主要应用于主动脉瓣，预计将逐步扩展到肺动脉瓣、二尖瓣、三尖瓣和静脉瓣等瓣膜的临床使用。值得注意的是，在开发静脉瓣膜时，需采用更为高效的抗凝策略，以克服静脉瓣膜在使用过程中的高血栓形成风险。此外，利用细胞外基质材料和生物可降解合成材料制备的组织工程瓣膜，有望实现瓣膜的功能重建及瓣膜再生，也是未来重要的研究方向之一。

心衰治疗

全球有超过2600万比较严重的心力衰竭（心衰）患者，患者住院后5年内的死亡率高达42.3%。目前，心衰已成为全球人口死亡的主要原因。传统治疗心衰的手段主要包括药物治疗（如血管紧张素转换酶抑制剂和利尿剂）和手术治疗（如心脏再同步治疗和左心室辅助装置）。这些疗法通常难以逆转心肌坏死和心脏功能障碍，而仅是减轻心衰症状。心脏移植目前仍是恢复患者心脏功能的唯一有效的治疗方法。然而，心脏捐献者数量极其稀少，而且心脏移植手术复杂、难度高，限制了心脏移植在心衰治疗中的应用。因此，迫切需要开发创新、有效的心衰治疗新方法。

近年来，用于心衰治疗的生物材料，由于其促进心肌组织再生和恢复心脏功能的特点，治疗效果良好，受到越来越多的关注。用于心衰治疗的生物材料主要为心肌补片和可注射水凝胶两种应用形式。心肌补片是在开胸手术后通过自粘连或缝合将聚合物贴片或水凝胶固定在患者心脏表面。与心肌补片相比，经导管微创介入可注射水凝胶手术操作简单、创伤小、对心脏功能恢复效果更好。目前，基于海藻酸盐或细胞外基质的可注射水凝胶已进入临床试验阶段。根据Laplace定律，壁应力与壁厚成反比，注射入心室壁的水凝胶可通过增加壁厚，减轻心室壁所受应力。基于可注射水凝胶主体，还可以在水凝胶中引入细胞或生物活性分子，以增强水凝胶促进心肌细胞再生、调节炎症、增强血管生成或抑制受损心肌纤维化的能力。然而，目前的心衰治疗水凝胶大多功能单一，不能完全满足

治疗心衰这一复杂临床综合征的需求。因此，开发满足心肌修复和心功能恢复各项要求的多功能可注射水凝胶仍是一大挑战。目前针对心衰治疗的前沿研究还包括机械人工心脏、细胞化或无细胞化的具有心脏天然结构的三维打印聚合物人工心脏和脱细胞人工心脏等。人工心脏的发展将有望缓解心脏供体严重不足的问题，满足更多心衰患者对心脏移植的需求。

心脏封堵器

先天性心脏病主要是指新生儿或儿童因心脏发育异常所导致的心脏缺陷。在各类先天性心脏病中，腔壁或血管壁缺损是最为常见的结构性心脏缺陷，其在新生儿中的发病率接近1%，全球每年新增患者高达140万例。先天性心脏病的常见类型包括室间隔缺损、房间隔缺损、动脉导管未闭和卵圆孔未闭等。经导管心脏封堵器无需进行开胸手术，是治疗此类心脏结构性缺陷的最有效的方式。目前商业化的心脏封堵器由不可降解的镍钛合金网和聚合物阻流膜组成，将其植入人体后，因金属材料永久残留在心脏部位，有可能增加长期并发症风险，如内皮化迟缓、血栓形成、磨损和穿孔，甚至出现致命的晚期房室传导阻滞等。生物可降解封堵器是解决此类问题的最佳方案，其可作为临时骨架引导心脏组织的再生，并在缺陷被新生组织替代后被人体组织逐渐吸收，最终恢复心脏功能重构。

人工血管

人工血管是冠状动脉搭桥手术和动静脉瘘管的有效替代品，其在心血管医用材料领域占有重要的地位。人工血管的血液相容性和力学相容性是其植入后能否成功服役的一些关键因素。由聚对苯二甲酸乙二醇酯（PET）和膨体聚四氟乙烯（ePTFE）制备的大口径人工血管（>6 mm）在临床上已得到广泛应用。然而，小口径人工血管仍存在低血流速度导致的吻合处血栓形成和血管内膜增生等问题，难以满足临床需求。小口径人工血管的开发仍面临挑战，科学家正在研究各种技术突破人工小血管研究面临的瓶颈。从传统材料到智能材料，从异种脱细胞材料到组织工程支架材料，从静电纺丝制造到3D打印产品，目前科研工作者已为小口径人工血管的研发开发了各种各样的材料。不过迄今为止，所有人工血管都是通过外科手术方式植入的，未来这可能会成为其在临床上广泛应用的一个关键限制因素。因此，开发人工血管的微创植入技术是未来

值得探索的一个方向。

结论

新型心血管材料和心血管微创介入技术的发展为心血管疾病的治疗提供了强有力的解决方案。为寻求更优的治疗方案，未来的进一步研究可遵循以下原则：①研发具有优异组织再生性能的心血管材料；②研发体积更小和性能更优的智能植入器械；③争取为患者提供更多的智能或精确治疗方案。在上述创新的基础上，将会为心血管疾病患者提供更为先进和更加有效的治疗方案。

References

[1] Roth G, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al.; the GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age - sex-

- specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392(10159):1736–88.
- [2] The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2019: an updated summary. *Chin Circ J* 2020;35(9):833–54. Chinese.
- [3] Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, Kolodgie FD, Virmani R, Finn AV. Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2019;16(5):286–304.
- [4] Yang L, Luo R, Lei Y, Wang Y. Frontier research and development of minimally invasive and interventional fully biodegradable and heart valve. *Mater Rep* 2019;33(1):40–7.
- [5] Zhang B, Yao R, Hu C, Maitz MF, Wu H, Liu K, et al. Epigallocatechin gallate mediated sandwich-like coating for mimicking endothelium with sustained therapeutic nitric oxide generation and heparin release. *Biomaterials* 2021;269:120418.
- [6] Yang L, Wu H, Lu L, He Q, Xi B, Yu H, et al. A tailored extracellular matrix (ECM) -mimetic coating for cardiovascular stents by stepwise assembly of hyaluronic acid and recombinant human type III collagen. *Biomaterials* 2021;276:121055.
- [7] Yang F, Xu L, Kuang D, Ge Y, Guo G, Wang Y. Polyzwitterion-crosslinked hybrid tissue with antithrombogenicity, endothelialization, anticalcification properties. *Chem Eng J* 2021;410:128244.
- [8] Yu T, Chen X, Zhuang W, Tian Y, Liang Z, Kong Q, et al. Nonglutaraldehyde treated porcine pericardium with good biocompatibility, reduced calcification and improved anti-coagulation for bioprosthetic heart valve applications. *Chem Eng J* 2021;414:128900.