

可生物降解聚合物血管支架的最新研究进展

崔超强¹, 张耀明², 郭婷婷¹, 屈睿升¹, 何文扬¹, 周晏仪¹, 周栋¹

1. 兰州大学第二医院血管外科, 甘肃 兰州 730030; 2. 中国科学院兰州化学物理研究所, 甘肃 兰州 730030

【摘要】近年来,可生物降解聚合物由于其良好的生物相容性和可设计的降解时间在医学领域具有广泛的应用,尤其是在血管腔内治疗研究领域,得到了科研人员及临床医生的关注。本文综述了目前国内外可生物降解聚合物在血管支架、下腔静脉滤器及其他腔内应用的最新研究进展及应用,阐述了可生物降解聚合物目前存在的缺陷。此外,目前大多数研究仍停留在实验室阶段,上市的可应用于血管腔内的可生物降解聚合物成品仍极少。展望可生物降解聚合物的相关技术问题及未来方向,随着加工技术和材料的不断发展,可以预见可生物降解聚合物在腔内治疗的应用将更加广泛。

【关键词】可生物降解聚合物;血管腔内治疗;生物相容性;综述

【中图分类号】R318.08

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2022)08-1025-05

Advances in application of biodegradable polymer stent

CUI Chaoqiang¹, ZHANG Yaoming², GUO Tingting¹, QU Ruisheng¹, HE Wenyang¹, ZHOU Yanyi¹, ZHOU Dong¹

1. Department of Vascular Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China; 2. Lanzhou Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730030, China

Abstract: Recently, biodegradable polymers have been widely used in the biomedical field, especially in endovascular therapy, for its good biocompatibility and designable degradation time, which has attracted the attentions of researchers and clinicians. Herein the advances in application of biodegradable polymers in vascular scaffolds, inferior vena cava filters, and other intraluminal applications are reviewed, and the existing defects of biodegradable polymers are also described. Currently, most of the researches are still in the laboratory stage, and there are very few biodegradable polymer products on the market that can be used in the vascular lumens. Therefore, the related techniques and future research directions of biodegradable polymers are put forward. With the development of manufacturing technology and new materials, the bright prospect of biodegradable polymers in the medicine field can be expected.

Keywords: biodegradable polymer; endovascular treatment; biocompatibility; review

前言

血管系统包括动脉、静脉及其分支血管,是血液循环流遍全身的唯一途径。血管发生疾病不仅造成所灌注区域的肢体或脏器损害,严重者甚至会威胁生命。血管急性发病如急性动脉夹层、血管瘤破裂等情况危及患者生命,往往需紧急手术治疗,手术方式可分为开放式手术及介入手术。目前开放式手术由于其准备时间长、难度大、风险高,并不适用于患

者急性血管疾病的抢救。介入手术在血管腔内置入支撑物,暂时隔绝病变部位,完成管腔的修复,手术简单且风险较小,成为血管疾病的主流治疗方式。但血管腔内置入物作为异物,在组织再生过程中,可能会造成管腔狭窄,远期可能有置入物脱落等风险。血管支架是介入手术中常用的植入式医疗材料,目的是在植入血管后隔绝病变部位或撑开血管以使血管恢复通畅。目前临床上常用血管支架为金属支架,但由于金属材料在支架应用中具有局限性,例如支架再狭窄,需要长期的抗血小板治疗,通常导致植入后腔变小并阻碍再支架置入治疗,研究人员和工程师转而研究可生物降解的材料。近年来,具有血管介入临时功能的生物医学植入物得到了广泛的研究。可生物降解支架的基本原理是在一定时间段内为血管提供支持,然后降解为生物相容性成分。理想状态下血管腔内置入物需具有生物相容性、与组

【收稿日期】2022-01-06

【基金项目】兰州市科技发展指导性计划项目(2019-ZD-49);甘肃省自然科学基金(20JR10RA721)

【作者简介】崔超强,研究方向:血管腔内基础研究,E-mail: 842675532@qq.com

【通信作者】周栋,博士,研究生导师,研究方向:血管腔内基础研究,E-mail: 13919951166@163.com

组织再生的速度相匹配的可降解性,即在不需要时可降解为被人体吸收的物质,即可生物降解材料。由于其良好的生物相容性及可设计的降解性能,可生物降解聚合物目前在医疗领域中应用广泛,尤其是在组织工程^[1]、药物载体^[2-4]及疫苗运输方面^[5-7]。

常用的可生物降解材料有合金材料和聚合物^[8]。金属及其合金,例如钛、不锈钢、钴基合金,钴基合金由于高弹性模量,以及其力学性能过强,远超出血管的弹性模量,易造成血管的损伤。这些材料还可能表现出生物学问题,例如毒性、不良的组织粘附和应力屏蔽效果。和金属及其合金等传统材料相比,可生物降解聚合物具有更加优异的生物相容性^[9-10];聚合物的可设计性可通过化学成分进行调控与改性,达到理想的物理性能;降解性能方面也更具优势,通过对聚合物的改性,可以使降解时间更为接近病变部位自恢复时间,使得可生物降解聚合物具有广阔的应用前景和极高的临床应用潜力。本研究主要对可生物降解聚合物在血管腔中的应用及进展进行详细的阐述,并对可生物降解聚合物面临的问题以及发展方向进行总结。

1 可生物降解聚合物的特点

常见的可生物降解聚合物血管内材料有聚己内酯(Polycaprolactone)、聚乳酸(Polylacticacid, PLA)、聚左旋乳酸(Poly-L-Lactic Acid, PLLA)和聚羟基乙酸(Poly-Glycolicacid, PGA)等。这一类材料不仅具有良好的力学性能及生物相容性,可在温和的生物体内环境中,血管自修复完成后降解为对人体无害的物质,因此可被广泛应用于医学领域。可生物降解聚合物用作血管腔内治疗的优点包括:(1)聚合物降解物能被机体吸收,不会造成未来治疗的障碍,也不会形成感染隐患;(2)生物降解材料的特性赋予材料能够逐渐软化的性能,不仅可以使病变部位从聚合物平稳地转移到愈合的血管,而且可以减少血管慢性顺应性不匹配相关的问题;(3)可生物降解聚合物可以通过结合不同的可载药材料设计为一个容纳大剂量药物的储层,聚合物降解和侵蚀可用于定制释放动力学和改进药物给药设计^[11]。因此目前可生物降解聚合物在血管腔病变修复中有极大的应用前景。

2 可生物降解聚合物在血管支架中的发展

2.1 可生物降解聚合物血管支架

近年来由于新的技术、新的导管鞘组、新的腔内治疗装置、新的介入材料的出现,介入治疗越来越普遍,逐渐受到患者及外科医生的欢迎,手术技术已趋

成熟,尤其是可生物降解材料的迅速发展,使得介入治疗成为21世纪血管相关科室发展的主要方向,在很大范围内可以替代传统外科手术。

血管支架是血管腔内治疗的重要手段,第一代血管内支架为裸金属支架^[12],多用镍钛合金或用不锈钢,但因其弹性回缩力差易致狭窄^[13]。为了减少永久性金属置入物的长期副作用,例如亚急性血栓形成和管腔内再狭窄,目前正在大力开发新一代的血管内置入物^[14]。可生物降解支架的发明被誉为冠状动脉介入术的第四次革命^[15],支架为血管提供短期的支撑后缓慢降解,可避免传统支架长久存留于体内而导致的血管舒缩功能受损、晚期支架内狭窄和晚期血管支架脱落等问题^[16-19]。

可生物降解血管支架最常用的聚合物是和聚己内酯(PCL)等^[20-22]。1998年9月在日本置入了第一个人体内完全可生物降解的支架^[23-24],以PLA为原料合成,但后期随访发现平均直径狭窄率为33%,且降解速率较差,并不理想^[25]。第一款被FDA批准上市为雅培公司的Absorb支架,于2015年上市,由生物可降解聚合物聚L-乳酸制成,该支架可于植入人体后3年内完全降解并被人体吸收,但在2年后随访中发现,Absorb BVS组患者靶病变失败率显著高于金属支架组(10.9% vs 7.8%, $P=0.03$),Absorb BVS组的靶血管心肌梗死发生率也明显高于金属支架组(7.3% vs 4.9%, $P=0.04$)。究其原因很大程度上为该款支架降解过程中导致的径向支撑力不足,遂于2017年下市^[26]。随后,可降解聚合物的研究方向为增强其力学性能。Guerra等^[27]用PCL和PLA分层的形式制备了一款双层血管支架,结果表明,复合PCL/PLA支架可改善两种材料单独使用的局限性,PCL支架表现出过高的回弹比但具有出色的膨胀性能,而PLA支架由于其刚性而表现出不充分的径向膨胀,但具有出色的回弹比。以PCL或PLA作为内层的复合支架展示了PCL支架(即它们的径向扩张)和PLA支架(即它们的回缩比)的优点,它们可以组合为BRS提供良好的解决方案。同时,该款聚合物支架不仅有良好的生物相容性,其降解速率介于PLA及PCL之间,体外降解实验结果显示6周时降解率约3%,可完全满足人体血管自修复所需时间。

可生物降解聚合物血管支架的拉伸性能基本上均可满足血管支架的需要,但径向支撑力普遍较弱,在降解过程中不足以满足血管的需要,如何增强聚合物血管支架的径向支撑力,是目前研究热点领域之一。

2.2 可生物降解聚合物载药血管支架

目前除了增强可生物降解血管支架力学性能研

究之外,由于聚合物可设计及制作方式多样性的特性,可生物降解聚合物载药支架也是研究热点。在聚合物上加载药物已有较为成熟的应用,如第二代药物洗脱支架,以金属或合金为支架骨架,加载药物过后的聚合物作为覆膜制备而成的支架,但目前对第二代药物洗脱支架性能存在争议,有研究显示^[28],裸金属支架与加载药物过后覆膜支架相比,两者在植入后狭窄形成率、死亡率之间并没有显著差异。纯聚合物支架比金属骨架覆膜支架更具有加载药物的潜力,如静电纺丝法制备的聚合物血管支架,可使血管支架空隙更加均匀,使药物可以进行缓释,减少药物在体内爆释的几率。同时,可生物降解聚合物载药支架可根据药物分子大小的不同设计大小不同的孔隙,载药方式也更加多样化。

可生物降解聚合物支架可以负载药物及释放,预计可减少支架内再狭窄、晚期支架血栓形成和过敏反应等不良事件^[29-31]。聚合物药物洗脱支架作为金属药物洗脱支架的迭代,可以改进支架的生物相容性、药物释放动力学、减少支柱厚度和减少体内合金成分,克服第一代药物洗脱支架的局限性,即使在高危患者群中仍可使用。常用的支架负载药物为雷帕霉素、紫杉醇等^[32-36]。第一款聚合物药物洗脱支架为雅培 Absorb III 支架,其力学性能前文已述,负载药物为依维莫司,为雷帕霉素 40-O-(2-羟乙基)衍生物。负载药物后, Absorb BVS 组极有可能的支架血栓发生率为 1.9%,而金属支架组为 0.8%,但两组间无显著差异。Zhou 等^[37]使用己内酯及环糊精聚合通过 3D 打印的形式制备出一款血管支架,同时负载上 80 μg 紫杉醇,结果表明,前 3 d 观察到 28.59% 的紫杉醇爆炸性释放。在随后的 27 d 内累积释放线性增加缓慢,达到 PTX 释放的 53.81%。表明己内酯-环糊精聚合物是一种潜在的长效载药材料。然而,即使负载药物,仍可能发生不完全内皮化、聚合物超敏反应和新动脉粥样硬化等现象,并随着时间的推移导致血栓事件的发生^[38]。聚合物支架具有比金属支架更高的血栓形成率,负载药物是一个很好的解决办法,但具体实施情况还有待观察。

3 聚合物血管支架的制备方式

3.1 激光切割法

激光切割法是目前市面上血管支架最常用的制备方式,具有制作快、质量可靠、精准度高等特点^[39],为第三代药物洗脱支架的主要制备方式,可短时间大量生产制式支架。但此方式为减材制造,大部分材料会被浪费。对于制备聚合物支架,可在高于聚合物 T_g 温度下进行塑形,可使聚合物在热力作用下

进行分子链的重新排列,使聚合物的支架力学性能大幅度提高。

3.2 静电纺丝

静电纺丝法制备纳米级纤维的方法,具有成本低、易组装等优势^[40]。取适量加入熔体电纺料筒中,使材料在一定电流电压下以细丝状喷出,编织成网格状薄膜。Huang 等^[41]使用浸涂法、静电纺丝法及浸涂+静电纺丝法 3 种方法制备了一款载药胆管支架,评估 3 种支架的体外溶解胆管结石和体外释药行为的能力,并植入猪体内进一步评估其生物相容性,结果发现无论在流动的胆汁中还是在静止缓冲液中,浸涂+静电纺丝法制备的覆膜支架溶石率最高,显著高于其他组,表明该制备工艺是一种很有潜力的方法,值得进一步深入研究。

3.3 3D 打印

3D 打印根据计算机设计和患者特定的解剖数据设计复杂的生物医学设备和组织提供了可能性。3D 打印平台由计算机控制的轴系统与一个或多个逐层过程相结合组成,可以绕过耗时且昂贵的减材制造或铸造工艺步骤,为注塑或金属铸造准备模具。这项技术对于快速原型制作、小批量生产和定制设备特别适用。目前 3D 打印已经慢慢发展到定制的体内置入物、工程组织和药物输送系统。3D 打印的模块和框架已经在许多医疗领域得到应用^[42]。此外,3D 打印机可以与 3D 放射学^[43]或光学扫描设备^[44]结合使用,以便进行定制的临床治疗。一般的 3D 打印流程为:(1)设计 3D 模型(最终基于患者特定的 3D 成像);(2)将 3D 模型转换为制造过程的数据(刀具路径或 2D 切片);(3)通过数控沉积或交联工艺制造模型;(4)批量或表面改性的后处理^[45]。

3.3.1 直写式打印 挤出打印机通过挤出系统的自动位移进行操作,该系统将材料以 3 个维度沉积到基材上。在平台控制器的指导下,连续的材料线以二维方式沉积。一层完成后,平台或挤出头沿 z 轴移动,沉积层作为下一层的基础。无数生物材料与挤出打印机兼容,包括水凝胶、聚合物和细胞悬浮液或聚集体。挤出式 3D 生物打印技术最常用方法是气动活塞、机械活塞或螺杆挤出系统。同轴挤压在中空管的生物打印中越来越受欢迎^[46-50]。由两个或多个同心针制成的喷嘴允许在同心环中同时沉积多种材料。当用于组织工程应用时,生物墨水的受控沉积形成一个中空管(外通道),其中填充有交联溶液或细胞悬浮液(内通道)。

3.3.2 喷墨打印 喷墨打印包括将材料从喷嘴喷射到具有窄范围可打印粘度(<15 mPa·s)的基材上,这限制了可打印生物材料的选择。与其他工艺相比,喷

墨打印提供快速和精确的沉积。然而,它不适合打印含有高密度细胞的生物墨水,因为它们的数量会增加墨水的整体粘度^[51]。压电和机械微阀按需喷墨是最常见的生物打印技术^[52]。与其他喷墨方法相比,微阀喷墨通常允许在更高的压力下喷射具有更高粘度的液体,这要归功于喷嘴的机械关闭。这种系统的缺点是液滴尺寸大于其他喷墨方法。

3.3.3 基于光的打印方式 基于光的系统使用光携带的能量来选择性交联光敏聚合物前体。对于组织工程应用,已经研究了立体光刻(SLA)、双光子聚合(2PP)以及数字光处理(DLP)。SLA和2PP大多使用反射镜移动一个或多个激光器的焦点,一层又一层地扫描。2PP允许以最高分辨率(<100 nm)进行打印。DLP打印机使用微镜阵列,就像一个投影仪,在短时间内以打印墨水建造设计的模块并通过紫外光固化成型为完整的形状^[53]。基于光的打印方式在3D打印中精确度最高,可以通过建模完成患者支架的个性化定制。

4 可生物降解聚合物血管支架的前景与挑战

可生物降解聚合物基于其可被人体完全吸收,且对人体没有明显副作用等特点,具有极高的临床应用潜力及广阔的应用前景。①目前,科研人员从性能方面,将材料的可生物降解和形状记忆相结合,开发出新的可生物降解形状记忆聚合物,不仅可以实现材料的降解,同时也让聚合物具有形状记忆性能,减少聚合物在血管腔内因形变而出现的一系列问题;②从制作工艺上,探索可生物降解聚合物的制作新工艺,以3D打印的方式制备置入物,使置入物详细参数因人而异,更加个性化及适用于人体;③从系统功能方面,将可生物降解材料和自修复材料相结合,研制出可生物降解自修复腔内置入物^[54],在缓慢降解的同时解决材料变形引起的坍塌等问题。然而由于人体内生物力学问题的复杂性,对可生物降解聚合物的研究仍将是未来的热点领域之一。但是从研发到投入临床使用还需要解决很多的问题。(1)可生物降解聚合物的降解性能不能较好控制。无论血管支架是较长或较短均不利于组织修复再生,伴随着材料的降解,还会存在结构突然坍塌、机械性能突降和产生多余副产物等问题。(2)可生物降解聚合物同金属相比力学性能较差,在同时满足可降解效果、力学性能与生物相容性平衡方面有待提高,虽应用前可进行有限元分析来分析预测其力学性能演变,但在目前来说并没有三者相对平衡的产物。

目前而言,发展第四代可降解支架为大势所趋。虽然聚合物材料相比较传统的合金支架其力学性能

相对较弱,后期易出现坍塌等问题,机械支撑的理想时间尺度也没有很好地指定^[55]。但是,目前生物降解材料制备的支架具有巨大的潜力,因为它们可以逐渐被人体自然产生的细胞所取代,也可以被用来携带生物活性物质,以增强愈合。同时,很多科研人员目前聚焦于3D打印可生物降解血管支架,可以为患者生产特定的支架尺寸,而不是选择预制的尺寸。总体而言,可生物降解聚合物目前仍存在不足,但仍然是利大于弊,且可生物降解聚合物应用于腔内治疗是大势所趋,真正应用于人体的时间不会很长远。

【参考文献】

- [1] Hogan KJ, Mikos AG. Biodegradable thermoresponsive polymers: applications in drug delivery and tissue engineering[J]. *Polymer*, 2020, 211: 123063.
- [2] Ahmad N, Ahmad R, Alam MA, et al. Daunorubicin oral bioavailability enhancement by surface coated natural biodegradable macromolecule chitosan based polymeric nanoparticles[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 128: 825-838.
- [3] George A, Priyanka A, Shah Pranav S, et al. Natural biodegradable polymers based nano-formulations for drug delivery: a review[J]. *Int J Pharm*, 2019, 561: 244-264.
- [4] Han J, Zhao D, Li D, et al. Polymer-based nanomaterials and applications for vaccines and drugs[J]. *Polymers (Basel)*, 2018, 10(1): 244-264.
- [5] Melanko JB, Pearce ME, Salem AK. Nanotubes, nanorods, nanofibers, and fullerenes for nanoscale drug delivery[J]. *Nanocarriers Drug Delivery*, 2009, 231: 105-127.
- [6] Tsai CH, Wang PY, Lin IC, et al. Ocular drug delivery: role of degradable polymeric nanocarriers for ophthalmic application[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(9): 2830.
- [7] Zheng J, Gao S, Cui X, et al. Adjuvants and delivery systems based on polymeric nanoparticles for mucosal vaccines[J]. *Int J Pharm*, 2019, 572: 118731.
- [8] Alizadeh-Osgouei M, Li YC, Wen C, et al. A comprehensive review of biodegradable synthetic polymer-ceramic composites and their manufacture for biomedical applications[J]. *Bioact Mater*, 2018, 4(1): 22-36.
- [9] Pappalardo D, Mathisen T, Finne-Wistrand A, et al. Biocompatibility of resorbable polymers: a historical perspective and framework for the future[J]. *Perspective*, 2019, 20(4): 1465-1477.
- [10] Setareh B, Shadi H, Hossein A, et al. Cardiovascular stents: overview, evolution, and next generation[J]. *Prog Biomater*, 2018, 7(3): 175-205.
- [11] Su M, Xiao S, Shu M, et al. Enzymatic multifunctional biodegradable polymers for pH- and ROS-responsive anticancer drug delivery[J]. *Colloids Surf B*, 2020, 193(33): 111067.
- [12] Tenekecioglu E, Farooq V, Bourantas CV, et al. Bioresorbable scaffolds: a new paradigm in percutaneous coronary intervention[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 38.
- [13] Chakravarty T, Morrissey RP, Wertman B, et al. Comparison of long-term outcomes of drug-eluting stents and bare metal stents for saphenous vein graft stenosis[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2012, 79(6): 903-909.
- [14] Hu TZ, Yang C, Lin L, et al. Biodegradable stents for coronary artery disease treatment: recent advances and future perspectives[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 91: 163-178.
- [15] Brie D, Penson P, Serban MC, et al. Bioresorbable scaffold - a magic bullet for the treatment of coronary artery disease?[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 215: 47-59.
- [16] Amani S, Faraji GJ, International M. Processing and properties of biodegradable magnesium microtubes for using as vascular stents: a brief review[J]. *Biodegradation*, 2019, 25(5): 1341-1359.
- [17] Nogic J, McCormick LM, Francis R, et al. Novel bioabsorbable polymer and polymer-free metallic drug-eluting stents[J]. *J Cardiol*, 2018, 71(5): 435-443.

- [18] Omar WA, Kumbhani DJ. The current literature on bioabsorbable stents: a review[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2019, 21(12): 54.
- [19] 郑利萍, 贾莉芳, 袁璇, 等. 新型可降解聚合物血管支架的体内血栓形成评价[J]. *生物医学工程学杂志*, 2019, 36(2): 6.
Zheng LP, Jia LF, Yuan T, et al. The in vivo thrombosis evaluation for the biodegradable polymer stent [J]. *Journal of Biomedical Engineering*, 2019, 36(2): 6.
- [20] Krlová K, Malachová K, Muoz-Bonilla A, et al. Biocompatible polymer materials with antimicrobial properties for preparation of stents[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2019, 9(11): 2548.
- [21] Ma A, Mn B, Psb C, et al. The role of polycaprolactone-triol (PCL-T) in biomedical applications: a state-of-the-art review-ScienceDirect[J]. *Eur Polym J*, 2020, 131: 109701.
- [22] Yeazel TR, Becker ML. Advancing toward 3D printing of bioresorbable shape memory polymer stents[J]. *Biomacromolecules*, 2020, 21(10): 3957-3965.
- [23] Hytinen JP, Taavitsainen J, Tarvainen S, et al. Biodegradable coronary scaffolds-their future and clinical and technological challenges[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(8): 1063-1072.
- [24] Puppi D, Federica CJ. Biodegradable polymers for biomedical additive manufacturing[J]. *Appl mater*, 2020, 20: 100700.
- [25] Tamai H, Igaki K, Kyo E, et al. Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans [J]. *Circulation*, 2000, 102(4): 399.
- [26] Suzuki N, Kozuma K, Nakamura S, et al. Absorb GT1 bioresorbable vascular scaffold system-1-year post-marketing surveillance in Japan [J]. *Circ J*, 2019, 83(12): 2460-2465.
- [27] Guerra AJ, Cano P, Rabionet M, et al. 3D-Printed PCL/PLA composite stents: towards a new solution to cardiovascular problems [J]. *Materials (Basel)*, 2018, 11(9): 1679.
- [28] Harada Y, Schneider R, Collieran R, et al. Do outcomes following intervention for drug-eluting stent restenosis depend on whether the restenosed stent was polymer-free or polymer-coated?[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2020, 73(3): 225-231.
- [29] Liu J, Wang J, Xue YF, et al. Biodegradable phosphorylcholine copolymer for cardiovascular stent coating[J]. *J Mater Chem B*, 2015, 8(24): 5361-5368.
- [30] Busch R, Strohbach A, Rethfeldt S, et al. New stent surface materials: the impact of polymer-dependent interactions of human endothelial cells, smooth muscle cells, and platelets[J]. *Acta Biomater*, 2014, 10(2): 688-700.
- [31] Kozuki A, Shite J, Shinke T, et al. STELLIUM 1: first-in-man follow-up evaluation of bioabsorbable polymer-coated paclitaxel-eluting stent [J]. *Circ J*, 2010, 74(10): 2089-2096.
- [32] Ale Xa Ndra L, Daniel G, Bruno SJ. Paclitaxel-coated balloons: a safe alternative to drug-eluting stents for coronary in-stent restenosis[J]. *Eur Heart J*, 2019, (38): 38.
- [33] Emanuel H, Liang G, Smith SL, et al. Direct targeting of the mTOR (mammalian target of rapamycin) kinase improves endothelial permeability in drug-eluting stents-brief report [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(9): 2217-2224.
- [34] Hamideh RA, Akbari B, Fathi P, et al. Biodegradable MRI visible drug eluting stent reinforced by metal organic frameworks[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(14): 9.
- [35] Katsanos K, Spiliopoulos SJ, Radiology I. Safety of paclitaxel-eluting stents in below-the-knee arteries for critical limb ischemia treatment: the devil is in the details[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2020, 43(12): 1889-1890.
- [36] Sledz KM, Moore SF, Durrant TN, et al. Rapamycin restrains platelet procoagulant responses via FKBP-mediated protection of mitochondrial integrity[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 177: 113975.
- [37] Zhou Y, Zhou D, Cao P, et al. 4D printing of shape memory vascular stent based on betaCD-g-polycaprolactone [J]. *Macromol Rapid Commun*, 2021, 42(14): e2100176.
- [38] Kereiakes DJ, Onuma Y, Serruys PW, et al. Bioresorbable vascular scaffolds for coronary revascularization[J]. *Circulation*, 2016, 134(2): 168-182.
- [39] 张晋辉, 张云海, 李志永, 等. 激光参量对血管支架重铸层及热影响区的影响[J]. *激光技术*, 2019, 43(4): 24-27.
Zhang JY, Zhang HY, Li ZY, et al. Effect of laser parameters on recasting layer and heat affected zone of cardiovascular stents [J]. *Laser Technology*, 2019, 43(4): 24-27.
- [40] 周宇航. 静电纺丝素蛋白支架材料的研究进展[J]. *纺织报告*, 2021, 40(7): 12-13.
Zhou YH. Research progress of electrospinning silk protein support materials[J]. *Textile Reports*, 2021, 40(7): 12-13.
- [41] Huang C, Cai XB, Guo LL, et al. Drug-eluting fully covered self-expanding metal stent for dissolution of bile duct stones *in vitro* [J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(26): 10.
- [42] Kačarević Ž, Rider P, Alkildani S, et al. An introduction to 3D bioprinting: possibilities, challenges and future aspects[J]. *Materials*, 2018, 11(11): 2199.
- [43] Shelmerdine SC, Simcock IC, Hutchinson JC, et al. 3D printing from microfocus computed tomography (micro-CT) in human specimens: education and future implications[J]. *Laser Technol*, 2018, 91(1088): 20180306.
- [44] Dani SI, Gupta M, Pandya R, et al. Safety and effectiveness of FlexyRap® cobalt-chromium rapamycin-eluting stents with biodegradable polymer in coronary artery disease: results from a 2-year [C]//Multicenter Postmarketing Study in India. 2019.
- [45] Chia HN, Wu BM. Recent advances in 3D printing of biomaterials [J]. *J Biol Eng*, 2015, 9(1): 4.
- [46] Jia W, Gungor-Ozkerim PS, Yu SZ, et al. Direct 3D bioprinting of perfusable vascular constructs using a blend bioink[J]. *Biomaterials*, 2016, 106: 58-68.
- [47] Liu W, Zhong Z, Hu N, et al. Coaxial extrusion bioprinting of 3D microfibrous constructs with cell-favorable gelatin methacryloyl microenvironments[J]. *Biofabrication*, 2017, 10(2): 024102.
- [48] Luo Y, Lode A, Gelinsky MJ. Direct plotting of three-dimensional hollow fiber scaffolds based on concentrated alginate pastes for tissue engineering[J]. *Adv Healthc Mater*, 2013, 2(6): 777-783.
- [49] Mistry P, Aied A, Alexander M, et al. Bioprinting using mechanically robust core-shell cell-laden hydrogel strands[J]. *Macromol Biosci*, 2017, 17(6): 1600472.
- [50] Zhang Y, Yin Y, Akkouch A, et al. *In vitro* study of directly bioprinted perfusable vasculature conduits[J]. *Biomater Sci*, 2015, 3(1): 134-143.
- [51] Hölzl K, Lin S, Tytgat L, et al. Bioink properties before, during and after 3D bioprinting[J]. *Biofabrication*, 2016, 8(3): 032002.
- [52] Gudupati H, Dey M, Ozbolat IJ. A comprehensive review on droplet-based bioprinting: past, present and future[J]. *Biomaterials*, 2016, 102: 20-42.
- [53] Ligon SC, Liska R, Stampfl J, et al. Polymers for 3D printing and customized additive manufacturing[J]. *Chem Rev*, 2017, 117(15): 10212.
- [54] Speck O, Speck TJ. An overview of bioinspired and biomimetic self-repairing materials[J]. *Biomimetics (Basel)*, 2019, 4(1): 26.
- [55] Foin N, Lee RD, Torii R, et al. Impact of stent strut design in metallic stents and biodegradable scaffolds[J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(3): 800-808.

(编辑:陈丽霞)