

铁基材料在生物可降解血管支架领域的研究进展

许雅南, 王伟强*, 杨帅康, 王轶农

(大连理工大学材料科学与工程学院, 辽宁 大连 116024)

摘要: 铁基可降解金属材料是最有潜力替代永久性血管支架的材料之一, 降解速率慢是制约其发展的主要原因。对可降解铁基血管支架材料近年来的研究进行了梳理、总结和展望, 发现众多研究者通过调整其微观组织结构、表面处理、合金化、和“复合”材料设计等方式对其生物相容性、腐蚀降解行为、机械性能和磁性能等方面进行了优化, 以期设计理想铁基可降解血管支架材料。然而, 单一的微观组织结构调整, 虽然保证了纯铁的生物相容性, 但对降解性能的提升有限; 通过特殊的表面处理技术, 也可以提高纯铁近表区域的腐蚀速率, 但是难以优化基体的腐蚀性能; 合金化可以均匀地提高材料的综合性能, 但是单一合金化的方式所制备的合金和理想血管支架的性能要求仍然有差距。认为在合金化的基础上进行“复合”材料设计, 可以更好地优化材料的综合性能。

关键词: 铁基合金; 血管支架; 降解性能; 生物相容性

中图分类号: TG174, TB34

文献标志码: A

文章编号: 1004-7638(2023)04-0158-09

DOI: 10.7513/j.issn.1004-7638.2023.04.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



听语音
与作者
互动
聊科研

Research progress of biodegradable iron-based materials for vascular stents

Xu Yanan, Wang Weiqiang*, Yang Shuaikang, Wang Yinong

(School of Materials Science and Engineering, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China)

Abstract: Iron-based biodegradable metal material is one of the most potential materials to replace permanent vascular stents. The slow degradation rate is the main problem hindering its development. Many researchers optimized its biocompatibility, corrosion and degradation behaviors, mechanical properties and magnetic properties by adjusting its microstructure, surface treatment, alloying, and "composite" material design, aiming for the ideal iron-based biodegradable stent materials. Although the pure iron compatibility can be ensured by microstructure adjustment, its degradability improvement is limited. While, it is hard to optimize the corrosion resistance properties of pure iron matrix, despite the fact that the corrosion rate of the close-to-surface regions can be enhanced by specific surface treatments. Among these ways, the comprehensive properties of materials were optimized via "composite" materials designed by alloying. However, a great improvement is still required for the alloying materials to satisfy the properties of ideal stents. This work summarized the researches of iron-based biodegradable stent materials from the above aspects and suggestions on the future research directions were also proposed.

收稿日期: 2023-02-20

基金项目: 国家重点研究发展计划(2019YFA0705300); 中央高校基础研究基金(DUT22YG118, LD202219)。

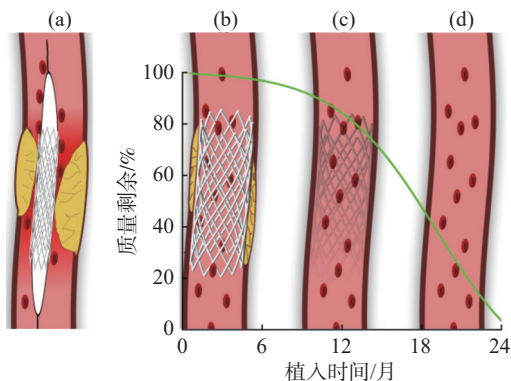
作者简介: 许雅南, 1996年出生, 女, 内蒙古赤峰人, 博士研究生, 主要研究方向为医用金属材料, E-mail: yananxu@mail.dlut.edu.cn; *通讯作者: 王伟强, 1974年出生, 男, 博士, 辽宁大连人, 副教授, 主要研究方向为医用金属材料, E-mail: wangwq@dlut.edu.cn。

Key words: iron-based alloys, vascular stent, degradation properties, biocompatibility

0 引言

《中国心血管病健康和疾病报告 2021》显示近年来冠心病的患病率和致死率逐年上升,在很大程度上危害了城乡居民的生命健康^[1]。经皮冠状动脉介入治疗术(percutaneous coronary intervention, PCI)因具有创伤小、疗效显著、手术简单等优势,已经成为治疗冠心病的主要技术。目前,PCI手术主要包括球囊扩张、药物球囊扩张、支架植入几种方式,其中支架植入术很好地解决了球囊扩张后血管再狭窄的问题,成为PCI手术的主要手段^[2-3]。而目前支架植入术使用的永久性血管支架也逐渐暴露出诸多术后问题,如需长期服用抗凝抗炎药物、支架内再狭窄、二次手术取出支架造成严重的血管壁损伤、磁性金属材料的支架影响患者核磁检查及先天性心脏病患者体内的支架不能顺应血管壁生长等。因此研发一种可以完全降解吸收的血管支架已经成为临床上的迫切需要^[4]。

可降解血管支架的设计初衷是希望其可以在植入体内后,对狭窄的血管进行物理支撑,待血管重塑完成后可以随着人体代谢自然降解,并且整个过程不会对人体产生不良影响,如图1所示。据此,临床上对生物可降解支架的材料提出以下几点要求:



(a) 血管病变狭窄后植入支架; (b) 血管重塑; (c) 支架在体内均匀降解; (d) 支架完全在体内消失

图1 理想可降解血管支架治疗过程

Fig. 1 Ideal biodegradable vascular stent treatment process

1) 足够的塑性, 以满足扩张时的变形需要(血管支架要求延伸率 $>20\%$)。

2) 足够的径向支撑力, 以满足服役期间对狭窄血管的支撑需要(血管支架要求抗拉强度 $>300\text{ MPa}$)。

3) 合适的降解周期和降解机制, 这需要材料在血管重塑前, 即使材料部分降解仍然能满足支撑效果, 不会造成支架坍塌扎破血管, 在血管重塑后可以以机体能够接受的降解速率迅速降解。理想的可降解血管支架具有“先慢后快”的降解机制, 前期降解速率慢可以保证在12个月内的支撑效果, 后期血管重塑完成后迅速降解(第12~24个月内降解完全)。

4) 良好的生物相容性, 这要求材料在植入期间不会造成强烈的排异反应, 且降解过程和降解产物均安全无毒副作用^[5-6]。针对以上要求, 目前正在研究的可降解支架材料可以分为高分子和金属两大类, 二者均有各自的优势以及需要解决的问题。

和高分子可降解材料相比, 金属支架具有更好的综合机械性能^[7-8]。众多金属中, Fe、Mg、Zn这三种人体内含量比较高且具有良好的化学稳定性的元素成为了当前可降解金属领域的研究热点^[5,7]。

铁是人体内含量最高的微量元素, 是细胞色素、血红蛋白、肌红蛋白以及多种酶的重要组成部分, 对维持人体健康起着重要的作用^[9]。就力学性能而言, 和镁及锌相比, 铁有较高的弹性模量, 符合支架的径向支撑要求, 铁也有较好的塑性, 能够满足支架植入过程的塑性变形需要, 同时铁的室温稳定性更好, 可以维持支架在体内长时间服役的机械稳定性^[10]。从三种金属的晶体结构而言, 铁的体心立方的晶体结构有利于对其进行组织和成分调控, 为后续的合金设计提供了更多的可能性。

笔者对近年来可降解铁基血管支架材料的研究进展进行了梳理、总结, 并对其发展方向进行了展望。

1 纯铁可降解血管支架

早在2001年, Peuster等人就已经将纯铁裸支架植入到新西兰大白兔的降主动脉中, 观察了植入6、12、18个月后的术后情况。结果表明, 在植入期间, 支架周围没有闭塞及血栓情况出现, 血管通畅率为100%, 且能观测到持续完整内皮化的过程。支架植入处的血管出现了轻微的炎症反应, 没有明显的内膜增生。另外, 兔子体内各组织器官中的铁含量均正常, 也没有出现系统毒性。这项工作验证了纯铁作为可降解血管支架的生物安全性, 但是也暴露出纯铁作为可降解支架所面临的问题, 即纯铁支

架的降解速率较慢,在 12 个月后支架仍然完整地存在于体内,仅有少量的降解^[11]。随后几年中 Peuster 和 Ron W 等人又分别将纯铁可降解支架和不锈钢支架以及钴铬合金支架做对比,纯铁可降解支架均表现出良好的生物安全行为^[12-13]。

以上关于纯铁的动物试验虽然验证了纯铁具有良好的生物相容性,证明了其作为可降解血管支架材料的可行性,但是其在体内的腐蚀降解速率远低于理想值,这需要从材料的角度对其进行设计和开发,通过微观组织结构调整、表面处理技术、合金化、和“复合”材料设计等方式来获得所期待的腐蚀降解速度和“先慢后快”的腐蚀机制,这也是目前铁基可降解支架材料的主要研究方向。

2 铁基材料的改性

2.1 微观组织结构调整

材料的微观组织结构与材料的机械性能和腐蚀性能直接相关。Obayi 等人^[14]研究了晶粒尺度对纯铁上述性能的影响。结果表明,随着晶粒尺寸的减小,力学性能显著提高,而腐蚀速率略有上升。这为调整材料的生物降解性能-强度-延展性平衡提出了新的思路,然而这种方式对纯铁的腐蚀速率提升甚微,仍然不能满足要求。不仅晶粒大小,材料中的缺陷密度也直接影响了材料的综合性能。Moravej 等人通过电沉积(电铸是电沉积的一种形式)这种方式制备了电铸铁并探究了其机械和腐蚀性能。退火前后电铸铁的离子释放量均高于常规铸造冶金铁,这是由于电铸铁和常规铸造冶金铁相比晶粒更细,且电铸产生的微观结构缺陷会诱发腐蚀,从而增加电铸铁的腐蚀速率。然而这种在微观组织结构上的调整对腐蚀速率的改善有限,且会在材料中引入更多的缺陷,对材料的力学性能也会有影响,如电铸铁和常规铸造冶金铁相比,强度虽然提高了,塑性却显著降低^[15]。除此之外,电铸铁产生的发达柱状晶组织在腐蚀过程是否会诱导沿晶腐蚀开裂仍然需要验证。

2.2 表面处理技术

人体是一个中性环境,不利于铁的腐蚀降解,通过调节纯铁的腐蚀环境来调节其腐蚀动力学是提高其腐蚀速率的方法之一。这包括利用一些可降解的有机物在代谢过程中会产生酸性物质,给铁提供酸性腐蚀环境,加速其腐蚀。Qi 等人在纯铁表面涂覆了聚乳酸(PLA),发现 PLA 水解期间产生了氢离子,降低了局部的 pH,且 PLA 涂层的存在还减缓了钝

化层的附着,提高了基体的腐蚀速率^[16]。聚乙烯亚胺(PEI)也被证明可以作为铁的表面涂覆物质,加速其腐蚀。PEI 的降解促进了铁表面局部裂纹和凹坑的产生,这些裂纹和凹坑是腐蚀介质进入材料内部的入口,这加剧了纯铁表面的局部腐蚀,增加了整体的腐蚀速率^[17]。

和涂覆有机物不同,在材料表面增加腐蚀原电池的数目来促进电偶腐蚀也可以提高材料的腐蚀速率,这种方式选用的涂覆材料多为贵金属,其可以被视为电偶腐蚀的阴极,促进阳极基体的腐蚀。2014 年 Cheng 等人用真空溅射镀膜法在纯铁表面沉积了微米级尺寸的阵列排布的 Au 膜,且通过浸泡测试,镀有 Au 膜的纯铁的腐蚀深度是未镀膜纯铁的三倍,且腐蚀更加均匀^[18]。2016 年 Huang 等人用光刻结合电子束蒸发在纯铁表面沉积了阵列排布的金属 Pt,并且设计不同的阵列和尺寸分布,探究了其降解性能和体外生物相容性。研究结果显示,涂覆的 Pt 片和基体形成了大量的原电池,显著加速了纯铁的腐蚀和降解。涂覆金属 Pt 的样品对人脐静脉内皮细胞没有明显的毒性作用,且可以抑制平滑肌细胞的增殖,除此之外还发现涂覆 Pt 片的纯铁的溶血率更低(低于 1%,国家标准低于 5%),血小板的粘附数目更少^[19]。

用特殊的表面改性手段也可以在强化材料的机械性能的同时提高材料的腐蚀速率,具体的表面改性的方式主要有离子注入、表面喷丸等,这些方法可以细化晶粒且增大基体的表面粗糙度,从而影响材料的机械性能和降解性能^[20]。2019 年 Bagherifard 等人通过对纯铁进行喷丸处理,使其表面晶粒细化且位错密度增加,内部产生较高的压缩残余应力。腐蚀性能测试结果证明了在喷丸的作用下,纯铁表面细化的晶粒、高浓度的微裂纹和位错密度、提高的表面粗糙度协同作用促进了纯铁在体外模拟生物环境下的腐蚀^[21]。离子注入这种方式也可以在强化材料的同时增加材料的腐蚀速率。2016 年 Wang 等人通过金属蒸汽真空电弧技术在纯铁表面注入 Zn 离子,离子注入层的深度约为 60 nm,并测试了其体外生物相容性和降解性能。结果表明,注入 Zn 离子后材料的腐蚀电位和电化学阻抗均小于未处理的纯铁,然而锌离子的注入对细胞的活性有轻微的抑制作用,且有促进血小板粘附和活化的趋势^[22]。还有一些关于对纯铁进行表面处理技术的研究,比如离子注入 La、O 及涂覆磷酸锌膜等^[23-25],在

这些研究中虽然保证了材料的生物相容性,但是反而增强了材料的耐蚀性,使其不能满足血管支架用可降解材料的应用标准。

以上关于铁表面处理技术的研究,在一定程度上增加了材料的腐蚀速率,但是对材料的改性均集中在其表面。这种通过表面改性所制备的植入材料在降解前期腐蚀速率加快导致其支撑效果存在隐患,而植入后期残留的纯铁仍然难以去除,和预期的“先慢后快”的腐蚀机制不符。

2.3 合金化

对铁进行合金化是均匀的提高其整体腐蚀速率的有效方法。通过合理的合金化设计,不仅可以改善材料的腐蚀速率,还有望强化材料的机械性能,以便于设计更薄的支架。由于血管支架材料应用的特殊性,对材料的综合性能要求较高,目前用作可降解血管支架的铁基合金主要分为 Fe-Mn 和 Fe-N 合金两大类。

2.3.1 Fe-Mn 合金

Fe-Mn 合金系发展的比较早,也是可降解铁基合金中研究的热点,根据合金元素的种类可以将 Fe-Mn 合金划分为二元、三元和四元合金。

Hermawan 等人于 2006 年报导了 Fe-35Mn 合金的机械性能和降解行为。结果表明,Fe-35Mn 合金表现出与 316L 不锈钢相当的力学性能和顺磁性,且通过测量 Hank's 液中的离子释放浓度,发现该合金呈现出均匀的腐蚀机制和缓慢的离子释放^[26]。随后 Hermawan 等人还系统性地研究了不同 Mn 含量的 Fe-xMn($x=20, 25, 30, 35$)合金的体外降解性能,其中,Fe-35Mn 合金体外的机械性能和降解行为和理想可降解血管支架的标准最为接近^[27]。

除了 Hermawan 的工作,其他人也探究了 Fe-Mn 合金作为可降解植入材料的综合性能。多数研究的 Fe-Mn 合金中 Mn 的含量不小于 20%,这是因为该成分下合金呈现反铁磁性,可以保证植入物的核磁共振检测的兼容性,且 Mn 含量低时,对降解速率的提升不大。Capek 等人通过热锻法制备了 Fe-30Mn 合金,其力学性能甚至优于当前最常用的 316L 不锈钢材料,且具有合格的生物相容性。通过电化学测试,Fe-30Mn 合金的腐蚀电位更低,但是浸泡测试中,Fe-30Mn 合金的腐蚀速度比铁要慢^[28]。随后 Traverson 等人评估了 Fe-30Mn 在小鼠体内经髌股骨植入后的生物降解性和生物相容性。虽然没有系统性不良反应的证据,然而降解速率仍然没有

达到要求^[29]。

Schinhammer 等人提出了通过合金化设计提高铁基合金降解速率的两个策略,分别为:

1)在合金中引入比铁更活泼的金属,降低铁基体的电极电位,提高合金整体的腐蚀速率。

2)在合金中引入比铁更稳定的金属并且生成细小弥散的第二相,这些第二相不仅可以强化基体,也可以作为电偶腐蚀中的阴极,促进阳极基体的腐蚀,从而提高材料整体的腐蚀速率^[30]。

这解释了前述二元合金提高铁基体腐蚀速率的机制,同时也为三元合金的设计提供了理论基础。Schinhammer 等人针对第二个策略开发了新型 Fe-10Mn-1Pd 三元铁基合金。结果表明,Fe-10Mn-1Pd 力学性能相对于纯铁有所强化,且腐蚀速率也大幅度提高,然而在最新的体内植入试验结果显示,Fe-10Mn-1Pd 合金在动物体内植入 52 周后虽然呈现出良好的生物相容性,但是没有明显的重量损失^[10]。与之相似的,在合金中添加一些贵金属元素相关的研究还有 Fe-Mn-Ag 和 Fe-Mn-Cu 等。在合金中加入 Ag 的设计很巧妙,因为在室温下银和铁不互溶,所以该合金系会出现多相体系。弥散分布的细小的银粒子嵌入在铁锰合金的基体中,银与合金基体巨大的电位差会加剧合金的电偶腐蚀。金属银还具有抗菌作用,可以抗局部炎症及感染^[30]。和 Ag 相类似,Cu 的添加也被证实可以提高腐蚀速率和抗菌性能^[31]。

铁锰三元合金中加入比铁和锰更活泼的金属,如 Ca、Mg 等,也有望进一步降低合金整体的腐蚀电位来提高合金的腐蚀速率。由于 Ca 和 Mg 的化学性质活泼,且 Ca 和 Mg 在 Fe 基体中的溶解度非常低,这增加了合金制备难度。Hong 等人分别用机械合金化和 3D 打印技术来制备 Fe-Mn-Ca 和 Fe-Mn-Mg 合金,体外电化学测试结果显示 Fe-Mn-Ca 合金的腐蚀速率比对照组 Fe-Mn 合金的腐蚀速率高 4 倍^[32],然而这种合金的稳定性和力学性能仍然需要进一步改善。

在 Fe-Mn 合金中添加合金元素 C 后,其成分与孪生诱导塑性钢(TWIP)的成分一致。传统 TWIP 钢中含有 Fe、C 和大量的 Mn,具有较高的强度和延展性,因此 Fe-Mn-C 这种三元合金钢由于其机械性能和可塑性优异而引起研究者的关注。2011 年 Xu 等人报道了一种新型生物可降解 Fe-30Mn-1C 合金的力学性能、体外的细胞相容性和磁性能。合金基

于奥氏体结构设计,具有高强度和高塑性。和 Fe-30Mn 相比,1% 的 C 的添加降低了合金的磁化率,使合金具有更好的核磁共振检测兼容性。电化学测试和腐蚀浸泡测试结果表明 Fe-30Mn-1C 的腐蚀速率更高,且合金的细胞毒性测试和溶血率测试结果也均满足医用植入材料的基本要求^[33]。同样的在体外电化学和浸泡测试中,Fe-21Mn-0.7C、Fe-25Mn-1C、Fe-35Mn-1C 均被证实可以改善合金的腐蚀降解速率,且随着 Mn 含量的增加,腐蚀速度也增加(Fe-25Mn-1C 的降解速率为 0.082 mm/a, Fe-35Mn-1C 的降解速率为 0.11 mm/a)^[34]。

Fe-Mn-Si 最初是一种形状记忆合金,2011 年 Liu 等人首次研究了这种具有形状记忆特性的合金的生物降解性能和生物相容性。结果显示该合金在室温下由马氏体和奥氏体组成,其力学性能和腐蚀速率均高于纯铁,但是间接细胞培养测试中显示,其未稀释的浸提液中细胞活性有所降低^[35]。Drevet 等人发现在 Fe-30Mn 合金中添加 5% 的 Si 会使合金的体外腐蚀速率增加三倍, Si 在合金中形成了 SiO₂ 的夹杂物,该夹杂物形成了电偶腐蚀中的阴极,加速了合金的腐蚀速率^[36]。

四元合金的研究主要是在三元 Fe-Mn-C 合金的基础上进行成分设计。2013 年 Schinhammer 等人在 Fe-Mn-C 合金基础上添加了合金元素 Pd,并且探究了其降解性能和对人脐静脉内皮细胞的生物相容性。体外测试的结果表明, Mn 主要存在于浸提液中,而 Fe 主要以不可溶产物的形式存在。合金中的 Mn 元素降低了合金的细胞相容性, Mn 含量过高对细胞有毒性作用。Hufenbach 等人在 Fe-Mn-C 合金的基础上添加了 Cu,制备了 Fe-30Mn-1C-0.8Cu 合金,其降解速率是纯铁的三倍,同时还具有抗菌性能^[37]。Hufenbach 等人还在 Fe-30Mn-1C 合金的基础上添加了 S 和 B,两种元素均可以提高合金的活性,但是也会促进合金表面钝化膜的形成,阻碍合金的进一步腐蚀^[38]。

铁锰合金研究较深,发展较快,对其他合金化设计起到指导作用,但其仍然面临着巨大的挑战,具体包括:

1)目前合金的腐蚀速率仍然没有让人满意,甚至有研究表明铁锰合金在体内的腐蚀速率要比体外测得的低很多,这和铁的腐蚀机制相关。生理环境中铁的腐蚀始于阳极反应(1),而腐蚀速率主要由阴极反应(2)控制。



阴极的反应速率又和环境中溶解的氧的量直接相关。体内体液中溶解氧的量要低于常用的体外检测溶液(如 Hank's 液和模拟体液等)中溶解氧的量,这也解释了为什么 Fe-Mn 合金的体内植入试验的降解速率比体外测量的更低。因此针对铁锰合金的研究还需进一步提高其腐蚀降解速率和优化其腐蚀机制^[39]。

2)在合金设计上,铁锰合金的成分设计是有上限的,锰在人体中的耐受度要远低于铁,局部释放过多的锰会抑制某些细胞的新陈代谢,降低细胞活性,甚至影响神经系统的功能。因此基于生物相容性考虑,合金中的 Mn 也应该合理的控制。

3)目前铁锰合金在体内的植入试验相对较少,其体内的综合性能仍需进一步考证。

2.3.2 Fe-N 合金

另一个发展较快的合金是 Fe-N 合金,2014 年 Lin 等人首次报道了氮化铁支架的降解性能、机械性能和体外的细胞毒性。氮化铁支架是冷拔的纯铁管经过激光切割后等离子体渗氮制备的。测试结果显示,支架材料经过冷拔处理后晶粒被细化,再经渗氮处理后,合金中的含氮量为 0.074%,其中氮元素以氮化铁第二相颗粒的形式存在于纯铁基体中。和纯铁相比,氮化铁支架的硬度和径向强度都显著提高。且高浓度的铁离子在中性浸提液中对 L929 成纤维细胞没有显示出体外细胞毒性。该研究还提出,细胞毒性是由腐蚀产物的尺寸效应所引起的,氮化铁和纯铁相比细胞毒性没有显著的差异^[40]。为了继续验证氮化铁支架的生物相容性, Lin 等人又再次评估了氮化铁支架在体内长期的腐蚀行为、生物相容性和再吸收机制。结果发现,厚度为 70 μm 的氮化铁支架截面轮廓、回弹性能和径向强度均优于钴铬合金支架。在兔腹主动脉内植入 36 个月后,氮化铁支架的质量损失远高于纯铁(氮化铁失重为 76.0%±8.5%,纯铁为 44.2%±11.4%)。氮化铁支架在兔和猪模型上均表现出良好的长期生物相容性,前面提到的不溶性腐蚀产物的体外细胞毒性问题也在这项体内植入研究中被证明是安全的,腐蚀产物有可能被巨噬细胞运输到动脉外膜或者进入淋巴管,最终被淋巴系统运送到淋巴结。同时植入部位的腐蚀产物被清除后,组织可以在当前部位再生重塑。虽然氮化铁的腐蚀速率明显高于纯铁,但是和其他

可降解支架相比,这个速度并不理想。70 μm 的氮化铁支架可能在 4~5 年内实现完全降解,并且在 5~6 年内实现完全吸收。这项研究虽然说明氮化铁支架具有良好的冠脉应用前景,但是也揭露了氮化铁支架作为可降解支架材料所存在的问题,即其腐蚀速率仍需进一步提高^[41]。

2.3.3 其他铁基合金

当前对铁进行合金化的其他工作也有很多,如 Fe-Pt、Fe-Pd、Fe-P 合金等^[42-44]。Liu 等人研究了 Mn、Co、Al、W、B、C、S 和 Sn 对纯铁基体的生物降解性和生物相容性的影响。结果表明,除 Sn 外,所有合金元素的加入都改善了纯铁基体的力学性能。在静态和动态浸泡试验中都观察到了 Fe-X 二元合金的局部腐蚀。除了 Fe-Mn 合金的腐蚀速率显著降低外,其他 Fe-X 二元合金的腐蚀速率与纯铁接近。与纯铁相比,所有 Fe-X 二元合金均降低 L929 细胞系的存活力,没有一种合金元素显著降低血管平滑肌细胞的存活力,除 Mn 外,所有元素均增加

ECV304 细胞系的存活力。所有 Fe-X 二元合金模型的溶血率都小于 5%,没有观察到血栓形成的迹象。最后得出结论,Co、W、C 和 S 被推荐作为可生物降解铁基生物材料的合金元素^[45]。

当前对铁合金化的研究做了很多工作,然而对腐蚀速率的提升仍然没有达到要求。对于可降解血管支架而言,更薄的支架有利于手术安全性和血运重建,因此对其力学性能也提出了更高的要求。单纯的合金化设计很难在提高合金腐蚀速率的同时保证合金的力学性能,因此“复合”材料设计也是制备理想可降解血管支架材料的关键。

2.4 “复合”材料设计

如前文所述,对铁进行微观组织结构调整、表面处理、合金化等都是提高材料腐蚀速率的方法,然而单一方法对材料腐蚀性能的提升有限,甚至会丧失铁基材料本身的优势,因此将以上几种方式综合,进行“复合”材料设计,是提高铁基材料综合性能的有效策略(如图 2 所示)。

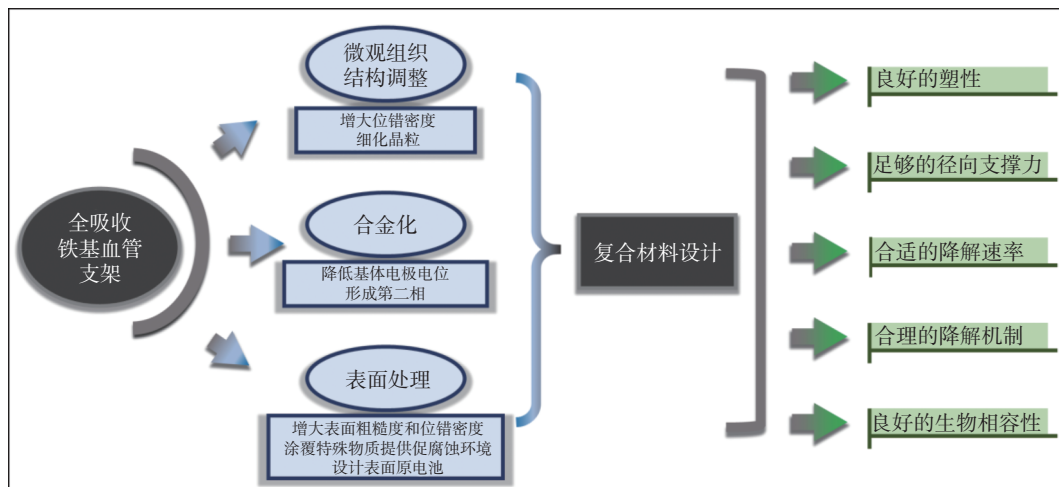


图2 “复合”材料设计示意

Fig. 2 Schematic diagram of “composite” material design

Xu 等人用“微观组织调控+合金化”的方式进行了铁基复合材料设计,通过电沉积制备了 Fe-Zn 合金,调整了合金的微观组织结构及合金成分。体外腐蚀测试结果表明,电沉积制备的不同锌含量的铁锌合金和电沉积制备的纯铁的腐蚀速率均高于常规铸造冶金铁,且锌含量为 4.6% 的 Fe-Zn 合金的腐蚀速率最高达到了 0.267 mm/a,这相对于常规冶金手段制备的 Fe-Mn 合金的降解速率(如 Fe-35Mn-1C 的降解速率为 0.11 mm/a)有很大的提升^[46]。随后 Xu 等人又对 Fe-Zn 合金进行了层状结构设计,

即设计纳米晶和柱状晶相结合的 Fe-Zn 合金,增加了介观组织的多样性。随后测试了其在体外的降解和生物安全性,结果表明,电沉积层状 Fe-Zn 合金的腐蚀速率较纯铁有很大的提升(最高达到 0.367 mm/a),同时呈现出均匀的腐蚀行为和“先慢后快”的腐蚀机制。除此之外,铁锌合金在体外也呈现出良好的细胞相容性和血液相容性,但是其体内生物相容性和降解性能仍需进一步探索^[47]。

深圳元心科技有限公司用“表面处理+合金化”的方式对前述氮化铁合金进行了复合材料设计,生

产了一种超薄的可降解铁基药物洗脱冠状动脉支架(IBS),优化了材料的综合性能,目前已经进入到临床阶段。支架基体是通过等离子体渗氮所得的氮化铁,并通过电镀将锌均匀的沉积在氮化铁的表面上,之后通过超声雾化喷涂上无定型的 PDLLA 涂层。PDLLA 是一种常见的药物载体材料,其腐蚀会产生可溶性的低聚物和乳酸等,有助于在植入局部创造酸性环境,以促进支架的腐蚀。镀锌层的作用是锌腐蚀会产生锌离子和周围的磷酸根离子结合,以磷酸锌的形式沉积在 IBS 的表面,进而与铁发生反应,形成致密的磷酸锌-磷酸铁保护层,保护 IBS 支架在前期不受腐蚀,以确保支架植入前期的结构完整性。而基体中弥散分布的氮化铁颗粒第二相可以提高合金的强度的同时增加合金的腐蚀降解速率。这样的结构设计可以将支架的厚度降低到 53 μm ,且保证了其径向强度和当前的钴铬合金不可降解药物洗脱支架的径向强度相当。PDLLA-Zn-FeN 可降解支架在兔腹主动脉和人冠状动脉中呈现分阶段的生物降解行为,在初始阶段保持机械完整性,随后阶段表现出加速的生物降解,在植入后约 2 年观察到完全生物降解。经 13 个月的组织病理学观察,腐蚀过程和腐蚀产物均不会对局部组织造成不良影响,其他组织器官也没有发生任何生物学问题^[48-49]。

3 结语与展望

通过以上对铁基可降解血管支架材料的研究总结可发现,近年来研究者致力解决的问题仍然是铁基合金的降解性能。从微观组织结构、表面处理、合金化等方面入手均已经被证明可以有效的改善合金的腐蚀性能,然而这些研究仍然没有突破性进展。对铁进行微观组织结构调整可以保证材料的生物相容性,但是对降解性能的改善有限,且引入缺陷难以避免劣化材料的力学性能。表面改性和涂覆提供了

促进腐蚀的新思路,然而难以合理优化材料植入后期的腐蚀速率。合金化是提高材料整体腐蚀降解性能的有效途径,但是由于血管支架材料应用的特殊性,对合金元素的选择和合金结构的设计提出了更高的要求,仅仅通过合金化这种方式对纯铁进行改性所获得的合金性能仍然没有达到理想标准。在合金化的基础上进行“复合”材料设计,进一步提高材料的综合性能是铁基可降解材料的发展总趋势。除了腐蚀性能,铁基材料还有一些其他问题需要在后续材料设计的基础上予以改善:

1)铁基材料的磁性能优化:通过对材料进行创新设计,从材料本身出发优化铁基材料的磁性能,或者通过梯度材料设计,尽可能的减少患者不能做核磁共振检测的时间。

2)载药涂层设计:药物洗脱可降解支架可以有效控制药物释放,保证植入期间的抗炎效果。金属支架和高分子支架相比载药量较低,在探索材料制备工艺时,通过表面处理制备多孔结构或者合理的药物涂覆结构设计可以提高载药量、有效的优化载药效果。

3)体内腐蚀机理探究:当前研究表明,体外测量的腐蚀速率并不能直接反映体内的腐蚀速率,甚至有时会出现相悖的结果,因此,探究体内材料腐蚀机理,对后续的腐蚀测试方式改进和材料设计均有指导性作用。

4)抗氧化剂的引入:目前铁死亡是当前研究的热点话题,铁基植入材料在体内的氧化过程是否会诱发铁死亡是当前铁支架材料亟待确认及解决的问题,因此在材料设计时是否需要引入抗氧化剂或者提高材料的抗氧化性也是铁基材料是否能够临床应用的重要因素。

5)优化性能降低成本:研发机械性能优异且成本较低的材料是其能否广泛使用的关键基础。

参考文献

- [1] Ma Liyuan, Wang Zengwu, Fan Jing, *et al.* Summary of《China cardiovascular health and disease report 2021》[J]. Chinese Journal of Interventional Cardiology, 2022, 30(7): 487-496.
(马丽媛,王增武,樊静,等.中国心血管健康与疾病报告2021概要[J].中国介入心脏病学杂志,2022,30(7):487-496.)
- [2] Daemen J, Boersma E, Flather M, *et al.* Long-term safety and efficacy of percutaneous coronary intervention with stenting and coronary artery bypass surgery for multivessel coronary artery disease: a meta-analysis with 5-year patient-level data from the ARTS, ERACI-II, MASS-II, and SoS trials[J]. *Circulation*, 2008, 118(11): 1146-1154.
- [3] Serruys P W, Jaegere P D, Kiemeneij F, *et al.* A Comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease[J]. New England Journal of Medicine, 1994, 331: 489 - 495.

- [4] Onuma Y, Serruys P W. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization[J]. [Circulation](#), 2011, 123(7): 779–797.
- [5] Zheng Y F, Gu X N, Witte F. Biodegradable metals[J]. [Materials Science and Engineering](#), 2014, 77: 1–34.
- [6] Loffredo S, Hermawan H, Vedani M, *et al.* 20 - Absorbable metals for cardiovascular applications[M]. Niinomi M, ed. *Metals for Biomedical Devices (Second Edition)*. Woodhead Publishing, 2019: 523–543.
- [7] Liu Y, Zheng Y F, Chen X H, *et al.* Fundamental theory of biodegradable metals—definition, criteria, and design[J]. [Advanced Functional Materials](#), 2019, 29(18): 1805402.
- [8] Chen Q Z, Thouas G A. Metallic implant biomaterials[J]. [Materials Science and Engineering](#), 2015, 87: 1–57.
- [9] Underwood E J. Trace elements in human and animal nutrition[J]. *Soil Science*, 1963, 95(4): 287.
- [10] Schinhammer M, Hanzi A C, Löffler J F, *et al.* Design strategy for biodegradable Fe-based alloys for medical applications[J]. [Acta Biomaterialia](#), 2010, 6(5): 1705–1713.
- [11] Peuster M, Wohlsein P, Brüggemann M, *et al.* A novel approach to temporary stenting: Degradable cardiovascular stents produced from corrodible metal - Results 6-18 months after implantation into New Zealand white rabbits[J]. [Heart](#), 2001, 86(5): 563–569.
- [12] Peuster M, Hesse C, Schloo T, *et al.* Long-term biocompatibility of a corrodible peripheral iron stent in the porcine descending aorta[J]. [Biomaterials](#), 2006, 27(28): 4955–4962.
- [13] Ron W, Rajbabu P, Richard B, *et al.* Short-term effects of biocorrodible iron stents in porcine coronary arteries[J]. [Journal of Interventional Cardiology](#), 2008, 21(1): 15–20.
- [14] Obayi C S, Tolouei R, Mostavan A, *et al.* Effect of grain sizes on mechanical properties and biodegradation behavior of pure iron for cardiovascular stent application[J]. [Biomatter](#), 2016, 6(1): 959874.
- [15] Moravej M, Purnama A, Fiset M, *et al.* Electroformed pure iron as a new biomaterial for degradable stents: In vitro degradation and preliminary cell viability studies[J]. [Acta Biomaterialia](#), 2010, 6(5): 1843–1851.
- [16] Qi Y, Li X, He Y, *et al.* Mechanism of acceleration of iron corrosion by a polylactide coating[J]. [ACS Applied Materials & Interfaces](#), 2019, 11(1): 202–218.
- [17] Gorejova R, Orinakova R, Macko J, *et al.* Electrochemical behavior, biocompatibility and mechanical performance of biodegradable iron with PEI coating[J]. [Journal of Biomedical Materials Research Part A](#), 2022, 110(3): 659–671.
- [18] Cheng J, Huang T, Zheng Y F. Relatively uniform and accelerated degradation of pure iron coated with micro-patterned Au disc arrays[J]. [Materials Science and Engineering:C](#), 2015, 48: 679–687.
- [19] Huang T, Zheng Y. Uniform and accelerated degradation of pure iron patterned by Pt disc arrays[J]. [Scientific Reports](#), 2016, 6: 23627.
- [20] Zhou J C, Yang Y Y, Alonso Frank M, *et al.* Accelerated degradation behavior and cytocompatibility of pure iron treated with sandblasting[J]. [ACS Applied Materials & Interfaces](#), 2016, 8(40): 26482–26492.
- [21] Bagherifard S, Molla M F, Kajanek D, *et al.* Accelerated biodegradation and improved mechanical performance of pure iron through surface grain refinement[J]. [Acta Biomaterialia](#), 2019, 98: 88–102.
- [22] Wang H N, Zheng Y, Li Y, *et al.* Improvement of in vitro corrosion and cytocompatibility of biodegradable Fe surface modified by Zn ion implantation[J]. [Applied Surface Science](#), 2017, 403: 168–176.
- [23] Chen H Y, Zhang E L, Yang K. Microstructure, corrosion properties and bio-compatibility of calcium zinc phosphate coating on pure iron for biomedical application[J]. [Materials Science and Engineering:C](#), 2014, 34: 201–206.
- [24] Zhu S, Huang N, Shu H, *et al.* Corrosion resistance and blood compatibility of lanthanum ion implanted pure iron by MEVVA[J]. [Applied Surface Science](#), 2009, 256(1): 99–104.
- [25] Zhu S F, Huang N, Xu L, *et al.* Biocompatibility of Fe–O films synthesized by plasma immersion ion implantation and deposition[J]. [Surface and Coatings Technology](#), 2009, 203(10): 1523–1529.
- [26] Hermawan H, Dubé M D. Development of degradable Fe-35Mn alloy for biomedical application[J]. [Advanced Materials Research](#), 2006, 15–17: 107–112.
- [27] Hermawan H, Purnama A, Dube D, *et al.* Fe-Mn alloys for metallic biodegradable stents: degradation and cell viability studies[J]. [Acta Biomaterialia](#), 2010, 6(5): 1852–1860.
- [28] Capek J, Kubasek J, Vojtech D, *et al.* Microstructural, mechanical, corrosion and cytotoxicity characterization of the hot forged FeMn30(%) alloy[J]. [Materials Science and Engineering:C](#), 2016, 58: 900–908.
- [29] Traverson M, Heiden M, Stanciu L A, *et al.* In Vivo evaluation of biodegradability and biocompatibility of Fe30Mn alloy[J]. [Veterinary and Comparative Orthopaedics and Traumatology](#), 2018, 31(1): 10–16.

- [30] Sotoudehbagha P, Sheibani S, Khakbiz M, *et al.* Novel antibacterial biodegradable Fe-Mn-Ag alloys produced by mechanical alloying[J]. *Materials Science and Engineering:C*, 2018, 88: 88–94.
- [31] Niendorf T, Brenne F, Hoyer P, *et al.* Processing of new materials by additive manufacturing: Iron-based alloys containing silver for biomedical applications[J]. *Metallurgical and Materials Transactions A*, 2015, 46(7): 2829–2833.
- [32] Hong D, Chou D T, Velikokhatnyi O I, *et al.* Binder-jetting 3D printing and alloy development of new biodegradable Fe-Mn-Ca/Mg alloys[J]. *Acta Biomaterialia*, 2016, 45: 375–386.
- [33] Xu W, Lu X, Tan L, *et al.* Study on properties of a novel biodegradable Fe-30Mn-1C alloy[J]. *Acta Metallurgica Sinica*, 2011, 47(10): 1342–1347.
- [34] Harjanto S, Pratesa Y, Suharno B, *et al.* Corrosion behavior of Fe-Mn-C alloy as degradable materials candidate fabricated via powder metallurgy process[J]. *Advanced Materials Research*, 2012: 386–389.
- [35] Liu B, Zheng Y F, Ruan L Q. In vitro investigation of Fe₃₀Mn₆Si shape memory alloy as potential biodegradable metallic material[J]. *Materials Letters*, 2011, 65(3): 540–543.
- [36] Drevet R, Zhukova Y, Kadirov P, *et al.* Tunable corrosion behavior of calcium phosphate coated Fe-Mn-Si alloys for bone implant applications[J]. *Metallurgical and Materials Transactions A*, 2018, 49(12): 6553–6560.
- [37] Hufenbach J, Wendrock H, Kochta F, *et al.* Novel biodegradable Fe-Mn-C-S alloy with superior mechanical and corrosion properties[J]. *Materials Letters*, 2017, 186: 330–333.
- [38] Hufenbach J, Kochta F, Wendrock H, *et al.* S and B microalloying of biodegradable Fe-30Mn-1C - effects on microstructure, tensile properties, in vitro degradation and cytotoxicity[J]. *Materials & Design*, 2018, 142: 22–35.
- [39] Venezuela J, Dargusch M S. Addressing the slow corrosion rate of biodegradable Fe-Mn: Current approaches and future trends[J]. *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, 2020, 24(3): 100822.
- [40] Lin W, Zhang G, Cao P, *et al.* Cytotoxicity and its test methodology for a bioabsorbable nitrided iron stent[J]. *Journal of Biomedical Materials Research*, 2015, 103(4): 764–776.
- [41] Lin W, Qin L, Qi H, *et al.* Long-term in vivo corrosion behavior, biocompatibility and bioresorption mechanism of a bioresorbable nitrided iron scaffold[J]. *Acta Biomaterialia*, 2017, 54: 454–468.
- [42] Wang H, Zheng Y, Liu J, *et al.* In vitro corrosion properties and cytocompatibility of Fe-Ga alloys as potential biodegradable metallic materials[J]. *Materials Science and Engineering:C*, 2017, 71: 60–66.
- [43] Capek J, Msallamova S, Jablonska E, *et al.* A novel high-strength and highly corrosive biodegradable Fe-Pd alloy: Structural, mechanical and in vitro corrosion and cytotoxicity study[J]. *Materials Science and Engineering:C*, 2017, 79: 550–562.
- [44] Mostavan A, Paternoster C, Tolouei R, *et al.* Effect of electrolyte composition and deposition current for Fe/Fe-P electroformed bilayers for biodegradable metallic medical applications[J]. *Materials Science and Engineering:C*, 2017, 70(1): 195–206.
- [45] Liu B, Zheng Y F. Effects of alloying elements (Mn, Co, Al, W, Sn, B, C and S) on biodegradability and in vitro biocompatibility of pure iron[J]. *Acta Biomaterialia*, 2011, 7(3): 1407–1420.
- [46] Xu Y N, Wang W Q, Yu F, *et al.* Effects of pulse frequency and current density on microstructure and properties of biodegradable Fe-Zn alloy[J]. *Journal of Materials Research and Technology*, 2022, 18: 44–58.
- [47] Xu Y N, Wang W Q, Yu F Y, *et al.* The enhancement of mechanical properties and uniform degradation of electrodeposited Fe-Zn alloys by multilayered design for biodegradable stent applications[J]. *Acta Biomaterialia*, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2023.02.029>.
- [48] Zheng J F, Xi Z W, Li Y, *et al.* Long-term safety and absorption assessment of a novel bioresorbable nitrided iron scaffold in porcine coronary artery[J]. *Bioactive Materials*, 2022, 17: 496–505.
- [49] Zheng J F, 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:Cardiovascular Interventions*, 2019, 12(3): 245–255.