



结合力生长因子在全降解聚合物血管支架力学微环境变化中的作用*

尹铁英** 李焰红 黄玉华 王贵学

(重庆大学生物工程学院, 血管植入物开发国家地方联合工程实验室与“生物流变科学与技术”教育部重点实验室, 重庆 400044)

摘要 动脉粥样硬化作为一种主要的心血管疾病, 威胁着全世界人类的健康. 全降解聚合物血管内支架是由生物可降解的高分子聚合物材料制作的、用于治疗动脉粥样硬化病变狭窄管腔的植入器械. 它克服了金属药物洗脱支架引起的慢性局部炎症反应、血管生理舒缩功能缺失和晚期支架内血栓形成以及未来可能同一位置再次植入支架的缺陷. 但全降解聚合物支架由于各级降解产物的刺激引起炎症反应以及支架植入部位力学微环境的变化, 从而引起支架内再狭窄和血栓形成, 结合力生长因子 (mechano growth factor, MGF) 具有对力学刺激敏感的特性, 可能对心血管支架植入引起的局部力学变化作出响应. 本文对全降解聚合物支架植入后支架的降解特性与力学微环境变化引起的再狭窄、血栓形成等不良反应, 以及 MGF 在其中的作用和研究进展进行综述, 以期为临床冠脉介入支架治疗提供参考.

关键词 高分子聚合物, 血管支架, 力学微环境, 再狭窄, 力生长因子

中图分类号 R714.252, R318.08

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0134

据中国心血管病报告统计, 我国心血管疾病 (cardiovascular diseases, CVDs) 的患病率和死亡率仍处于上升趋势, 患病人数约 2.9 亿, 死亡率占居民疾病死亡率 40% 以上^[1]. 经皮腔内冠状动脉成形术 (percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA) 的最终疗效因 30%~50% 的再狭窄率而被限制^[2]. 金属裸支架 (bare metal stents, BMS) 能有效防止弹性反冲, 但术后仍存在 20%~30% 的支架内再狭窄 (in-stent restenosis, ISR)^[3]. 大规模随机试验和临床结果显示金属药物洗脱支架 (drug-eluting stents, DES) 使 ISR 发生率减少至 10% 以下^[4], 但 DES 涂覆的抗增殖药物也会延迟内膜愈合, 导致慢性炎症和血栓形成, 并且异体的金属支架会长期留在患者体内影响血管功能^[5]. 而全降解聚合物支架能对狭窄血管进行短暂机械性支撑防止急性反冲, 同时保留抗增殖药物缓释防止内膜增殖的能力, 随后支架逐渐降解并被机体吸收, 6~9 个月血管重构完成, 血管结构和功能恢复到自然状态^[6].

然而全降解聚合物支架植入后其降解产物、碎

片会被体内白细胞或巨噬细胞通过吞噬增强和细胞活化而清除, 在聚合物吸收阶段能观察到支架周围慢性炎症细胞浸润, 从而引起炎症反应. 支架植入部位力学微环境的变化, 会引起 ISR 和血栓, 而结合力生长因子 (mechano growth factor, MGF) 由于其特有的力学特性可能会响应支架植入后引起的力学微环境变化. 本文对全降解聚合物血管内支架植入的特点、植入后力学微环境与炎症反应和再狭窄的关系以及 MGF 在其中的作用进行了综述, 以期为临床冠脉介入支架治疗提供参考.

1 全降解血管内支架

全降解支架 (biodegradable scaffolds, BRS) 的目的是克服金属 DES 引起的慢性局部炎症反应、血管生理舒缩功能缺失和晚期支架内血栓形成以及

* 重庆市自然科学基金 (cstc2019jcyj-zdxmX0009, cstc2019jcyj-msxmX0307) 资助项目.

** 通讯联系人.

Tel: 023-65100090, E-mail: tieying_yin@cqu.edu.cn

收稿日期: 2020-07-16, 接受日期: 2020-08-17

未来可能在同一位置再次植入支架的缺陷^[7]. 全降解支架分3个阶段实现血管修复治疗: 血运重建、支架降解吸收和血管恢复. 在重建阶段, 具备金属DES的特点: 最小的急性反冲作用、高径向强度和可控的药物释放; 在吸收阶段则是支架的降解和代谢, 体内不再有异物的影响; 在恢复阶段, 重新建立血管舒缩功能, 支撑由主动向被动过渡, 血管的结构和功能得到恢复^[8].

目前全降解支架主要包括全降解金属支架和全降解聚合物支架. 全降解金属支架主要由镁、锌、铁及其合金构成. 全降解镁合金支架12个月内的临床研究已经证实其可行性和安全性, 95%的镁支架会在4~12个月被吸收, 但镁合金的快速降解可能会导致径向力的早期丧失, 从而导致反冲和新生内膜的形成. 此外, 镁离子可能改变内皮基因的表达并诱导细胞毒性, 其长期的安全性和有效性还需进一步研究^[9-10]. 全降解铁支架存在的主要问题是降解过慢, 降解不均匀, 降解产物过于稳定, 机体难以吸收, 且干扰MRI成像^[11]. 全降解锌支架在血管环境中的降解行为接近理想的全降解支架要求, 但锌在体内降解产生的少量钙磷复合物, 可能导致血管钙化^[12]. 高分子聚合物材料制作的血管支架逐渐成为全降解支架研究的重点和焦点, 具有巨大潜力成为新一代血管支架^[13]. 全降解聚合物材料的分子结构和分子质量人为可控, 且可以与其他聚合物通过共聚或共混方式人工合成所需性能的材料, 除此之外, 全降解聚合物材料还具有良好的组织相容性和生物降解性. 但是近年来全降解聚合物支架的实验研究结果却令人失望.

Igaki-Tamai 支架是由聚左旋乳酸 (poly-L-lactic acid, PLLA) 制成的第一种进行人体临床评估的非药物涂层自扩张型生物全降解聚合物支架, 支架丝厚度为170 μm ^[14]. 临床结果发现, 支架植入3个月内一直处于持续扩张状态, 同时管腔横断面积减少, 3个月后支架则保持稳定状态, 最终在植入36个月内完全降解^[15-16]. 而近年研究最广的全降解药物涂层支架则属美国雅培公司的Abbott支架. 第1代Abbott支架由PLLA制成, 支架丝厚度约150 μm , 涂层由无定型的聚D, L-丙交酯 (poly-D, L-lactic acid, PDLLA) 组成, 释放的药物是依维莫司. PDLLA是PLLA和PDLA的无规共聚物, 其结晶度较PLLA低, 也能全部降解. 结果显示支架植入弹性回缩明显, 表明径向支撑力不足^[17]. 第2代Abbott支架进行了相应设计改变, 提

高其径向支撑力并增加支架覆盖面积, 另外, 递送系统更容易操纵, 并可室温贮存. 结果发现弹性回缩明显减少, 无心源性死亡和支架血栓发生^[18]. 2016年7月5日, Absorb GT1全降解心血管支架正式通过美国FDA批准上市, 这是世界首个上市的完全被人体吸收的心血管支架^[19]. 由PLLA和一层薄的PDLLA涂层组成支架骨架, 能释放依维莫司并在2~3年完全降解. 美国Elixir公司的DESolve支架也由PLLA构成骨架, 涂覆药物为抗增殖药novolimus (雷帕霉素的活性代谢物), 涂层厚度小于3 μm , 其突出优势表现为相对弹性/延展性保证支架扩张在较大范围内不会导致支架丝断裂^[20]. 第一代DESolve支架在人体试验中 ($n=16$) 6个月的管腔丢失为 (0.19 ± 0.19) mm^[21]. 第二代DESolve支架6个月的管腔丢失为 (0.20 ± 0.32) mm, 24个月的晚期不良事件发生率为7.4%, 无支架内血栓^[22]. FORTITUDE (Amaranth Medical) 是一种超高分子量、生物可吸收、聚乳酸支架, 支架厚度为150 μm , PDLLA涂层可释放西罗莫司 (根据支架大小, 101~160 μg). 结果显示聚合物在10个月内完全再吸收. 9个月血管造影晚期管腔丢失为 (0.27 ± 0.41) mm, 靶血管衰竭 (target-vessel failure, TVF) 发生率为4.0%, 其中靶病变血运重建 (target-lesion revascularization, TLR) 为1.6%, 靶血管心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 为3.2%^[23].

2 全降解聚合物血管内支架的炎症反应

全降解聚合物血管内支架以PLLA聚合物支架为主. PLLA支架尽管具有良好的生物相容性, 但其各级降解产物会刺激局部血管引起炎症反应, 且降解后的片段分子质量越大, 引起的炎症反应越强, 而炎症反应则已被证实与再狭窄和支架血栓有关^[24]. 支架聚合物涂层或完全聚合物支架在进行水解或酶解 (又称生物降解) 的过程中会产生低分子质量的降解产物, 这些降解产物碎片会被体内白细胞或异物巨细胞通过吞噬增强和细胞活化而清除, 在聚合物吸收阶段能观察到支架丝周围慢性炎症细胞浸润^[25-26].

在猪冠状动脉植入3周时, 观察到PDLLA聚合物支架丝周围的慢性炎症细胞数量显著高于紫杉醇金属支架, 而在靠近管腔部位无明显的炎症; 植入3个月时, 紫杉醇涂层的PDLLA支架由于支架的降解、吸收引起的炎症也显著高于金属支架, 在

PDLLA 支架丝和金属支架丝周围均能观察到含巨型细胞的轻微异物反应和炎症细胞浸润, 同样的在远离支架丝的新生内膜中炎症反应较弱^[27]. 有研究者使用聚合物微粒来模拟支架降解材料对巨噬细胞、内皮细胞的吞噬活性、细胞死亡和功能障碍的影响, 结果提示低分子质量的 PLLA 和聚己内酯 (polycaprolactone, PCL) 微粒会增加巨噬细胞和内皮细胞的细胞毒性并导致血管内皮细胞功能失调, 以此增强弹性蛋白酶的释放和聚合物降解^[28]. 在动物实验中发现 PLLA 支架植入后有强烈的异物反应, 植入兔子体内 28 d 后, 发现全降解聚合物支架相比金属药物洗脱支架, 其血管再内皮化更慢且内皮功能障碍更显著^[29]. 猪髂动脉植入 8 周后进行炎症评分发现, 裸金属支架 (bare metal stand, BMS) 炎症评分均为 0~1 分, 而 PLLA 血管内支架有 40% 为 2~3 分^[30]. 同样在猪颈动脉中植入 6 周后发现 PLLA 支架的炎症评分与 BMS 相比具有显著性差异 ($P<0.001$), 而含依维莫司的 PLLA 血管内支架与 BMS 之间差异无显著性 ($P=0.217$)^[31]. 将外周血单核细胞与含 PLLA 的薄膜共培养后, 发现细胞中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 等早期炎症因子的表达均比对照显著升高^[32]. 动物模型的组织学研究表明, 在猪模型中 PLLA 生物可吸收血管支架 (Absorb BVS, Abbott) 的炎症在植入后 12 个月达到高峰^[33]. 一项研究发现, 在 2014 年 3 月至 2015 年 2 月期间, 4 名患者分别植入 Absorb BVS 113 d 后, 在支架周围观察到炎症, 尤其是巨噬细胞的存在. 此外, 植入 19 个月后, 有两名患者仍显示支架周围有炎症和富含血小板的血栓^[23]. 抗炎药 (非甾体类抗炎药)、抗增殖剂和免疫抑制剂的加入可以控制 PLLA 等聚合物带来的炎症反应^[34]. 例如, 姜黄素浸渍 PLLA 挤压制成的纤维可以降低 PLLA 的炎症反应, 同时提高机械性能, 有利于 PLLA 血管内支架的制备和植入^[35].

3 全降解血管内支架的ISR

3.1 全降解血管内支架ISR的特点

目前, 应用最广泛的全降解聚合物支架是 Absorb BVS. 然而, 临床试验表明, 与使用 DES 相比, 使用 Absorb BVS 的靶血管心肌梗死和支架血栓发生率更高. 虽然早期的小规模研究, 甚至大型的随机试验都显示了长达 1 年的随访结果是有益的, 但长期结果却令人失望, 血栓和 TLR 均增加^[23].

在一项 6 个随机对照试验中比较了 Absorb BVS 和金属依维莫司洗脱支架 (EES, Abbott), 长期随访表明, 3 年后支架血栓形成的风险增加^[36-37]. 此外, 在一项 AIDA 临床实验中, 随机分配 1 845 个患者植入 Absorb BVS 或金属 EES, 在植入后约 2 年的随访中显示, Absorb BVS 靶血管心肌梗死和早期、晚期和极晚期血栓形成的风险更高^[38]. 多项对 Absorb BVS 植入后支架内血栓形成特点的研究总结了导致急性或亚急性、早期、晚期或极晚期支架内血栓的原因^[39-41] (表 1). 在另一项研究中, 多种方式显示动脉粥样硬化的改变和管腔狭窄仅发生在支架内节段, 这表明覆盖在 Absorb BVS 上的新生内膜在 1~5 年内没有获得良好的愈合过程^[42].

Table 1 The characteristics of ISR after BVS implantation

表1 BVS植入后ISR形成的特点

	诱发原因	占比 /%
急性或亚急性支架血栓 (n=43) ^[39]	错位	40.5
	未覆盖支架	23.6
	支架展开不足	16.7
	急性支架断裂	6.4
	支架重叠	6.4
	急性支架反冲	6.4
早期支架血栓 (n=34) ^[40]	错位	48
	严重支架扩张不足	26
	原因不明	18
	边缘相关疾病	4
	边缘剥离	4
晚期或极晚期支架血栓 (n=38) ^[41]	支架不连续	42.1
	错位	18.4
	新的动脉粥样硬化	18.4
	扩张不足或支架反冲	10.5
	支架裸露	5.3
	边缘相关疾病	2.6

3.2 全降解血管内支架ISR的机制

3.2.1 ISR的力学机制

研究表明, 晚期血管内腔的丢失主要由内膜增生引起, 内膜增生是支架内再狭窄形成的主要机制^[43]. 球囊膨胀及支架植入造成血管损伤、内皮剥脱, 启动了局部血栓形成及炎症反应. 多种细胞因子参与, 血管平滑肌细胞向内膜迁移和过度增殖, 在迁移过程中分泌细胞外基质, 沉积在血管壁引起内膜增生, 最终形成再狭窄.

再狭窄形成过程受到多种因素的影响, 其中支架植入后的力学环境可能在这一过程中发挥重要作用. 有学者提出血流动力学因素参与再狭窄过程的假说^[44] (图1), 认为支架植入引起的血流动力学改变, 如壁面剪切应力 (wall shear stress, WSS)、回流等可能通过以下3个途径引起内膜增生而导致再狭窄: 低WSS诱导炎症基因表达, 引起炎症反应而导致内膜增生; 低WSS和扰动流增加血小板源性生长因子和血管内皮生长因子的表达 (如 PEGF、VEGF、ET-1、PAI-1 等), 作用于平滑肌细胞, 使平滑肌细胞激活、增殖而导致内膜增生; 对于药物洗脱支架, 低WSS对支架表面药物涂层的药物代谢动力学有影响, 使得内膜增生.

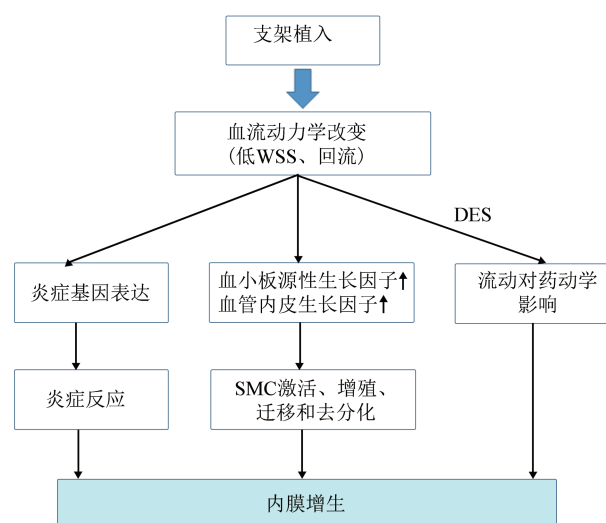


Fig. 1 The mechanism of low WSS in the process of in-stent restenosis

图1 低WSS在支架内再狭窄过程中的作用机制

3.2.2 全降解血管内支架ISR的力学机制

高分子聚合物更厚的血管支架丝及其溶胀后凸入内腔, 可在支架丝的上、下游形成震荡流和低的切应力梯度, 会形成促凝血和促炎症环境, 导致更多的血栓, 使内皮化更加困难, 从而影响内皮化速率^[23] (图2). 在动物模型的研究中, 支架丝厚度已被证明影响血栓形成, 植入支架丝厚度小于100 μm 所引起的血栓比支架丝厚度大于100 μm 的更小^[45]. 同时, 溶胀也可导致血管扩张性重塑,

进一步加剧支架植入段的低切应力特性. 而震荡流和扩张性血管重塑可导致血管内皮通透性增强, 使脂质和单核细胞易于进入内膜, 进而促进新的斑块形成^[46]. 已有研究证实全降解聚合物支架植入后短期内就有明显的新生动脉粥样硬化斑块形成^[47-48]. 且厚的支架丝需要更长的时间完成再内皮化, 这就导致聚合物支架直接与血液接触, 诱发血栓形成. 大量研究显示, 全降解支架会导致严重的血栓发生, 全降解支架植入术后心肌梗死发生率大约是不接受经皮冠状动脉介入治疗病人心肌梗死发生率的3倍^[49]. 而直径小于0.5 mm的侧枝堵塞风险更高, 甚至高达6.0%^[50]. Absorb BVS植入早期的血栓形成风险明显高于金属支架, 同时 Absorb BVS组中支架内血栓形成时间更早, 即使使用抗凝药物, 术后30天内还是更容易形成血栓^[51]. 支架丝的厚度影响支架植入后的生物反应^[52], 薄支架丝的全降解聚合物支架植入后进行水解并达到完全吸收, 从而改善血管舒缩功能、内皮修复和愈合, 而厚支架丝会凸入内腔, 使血流剪切应力增加, 延迟血管再内皮化, 从而增加血栓形成风险.

另外, 支架丝的形状也影响着支架植入后的局部力学环境. 血栓形成倾向区域的产生和位置由支架的某些设计特性决定. 较厚的和非流线型的支架设计, 如目前应用的矩形支架丝, 可能会使支架血栓沉淀, 其原因在于: a. 高内皮剪切力 (endothelial shear stress, ESS) 诱导激活支架丝表面的血小板; b. 阻碍再内皮化, 从而减弱支架丝下游低ESS区抗凝剂的生成和再内皮化^[53]. 支架丝表面的高ESS激活血小板释放血小板聚集启动子腺苷二磷酸 (adenosine diphosphate, ADP), 在支架丝下游有低ESS的回流区增加活化血小板的局部浓度, 延缓再内皮化并削弱天然抗凝剂的产生. 而薄的圆形支架丝能保持生理上的ESS, 有利于支架丝表面的血小板处于静止状态, 增强支架丝下游的再内皮化和抗血栓形成因子的产生. 支架丝下游的再内皮化程度与支架丝厚度成反比^[54], 这可能是由于较厚的支架丝引起了更强烈的扰流和更大的流动分离距离^[55]. 比较临床使用支架的模拟预测, 证实非流线型支架丝设计会增加血小板的沉积, 从而产生复杂的流动模式^[56].

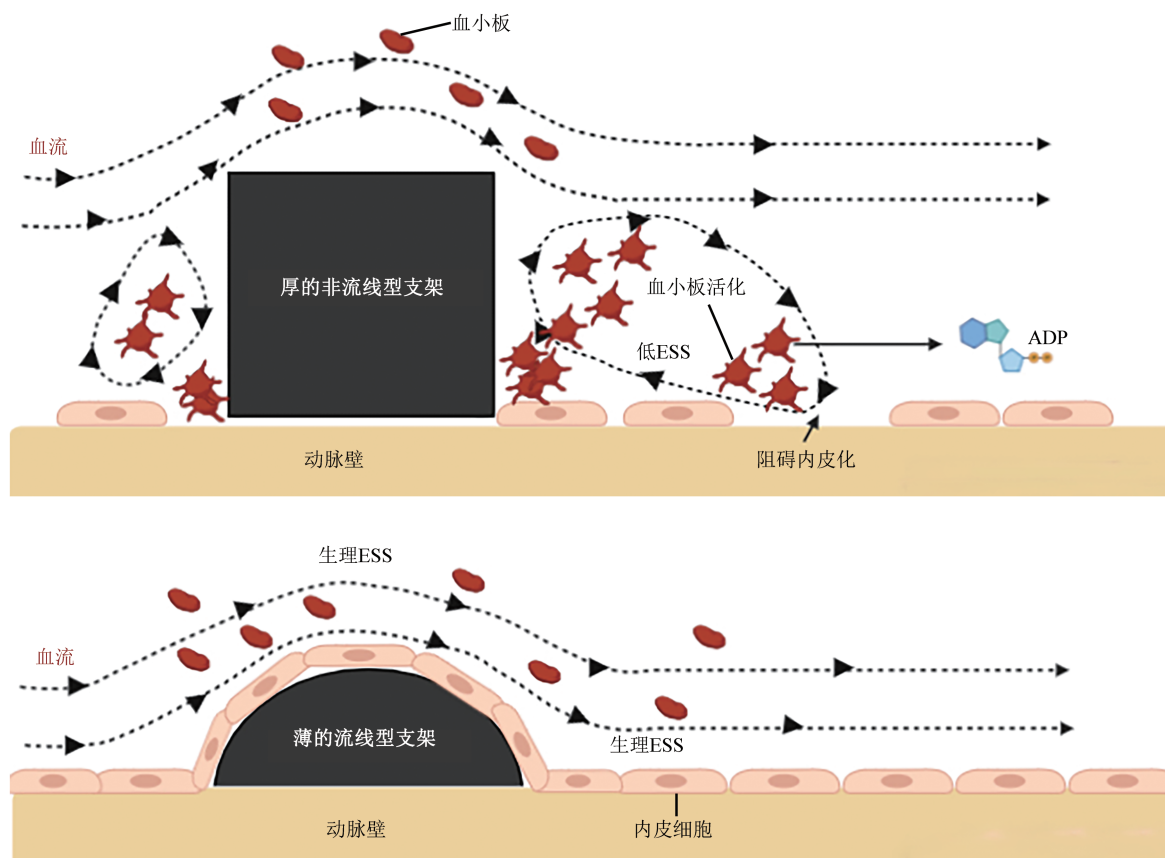


Fig. 2 Effect of strut design on vascular scaffolds thrombogenicity

图2 支架丝设计对支架血栓形成的影响

4 全降解聚合物支架的径向支撑力与降解特性

4.1 全降解聚合物支架的径向支撑力

全降解聚合物支架以 PLLA 聚合物支架为主. PLLA 是一种具有热塑性的脂肪族聚集体, 但 PLLA 需要直径更大的支架丝才能达到与金属材料相同的径向支撑力. 径向强度一直是支架能够承受由血管壁施加的压缩力并防止动脉急性弹性回缩的主要设计要求. 全降解聚合物支架的强度和刚度比金属支架低 1~2 个数量级. 因此, 全降解聚合物支架的径向支撑力是亟待解决的一个重要问题. 在一项研究中通过有限元分析法 (FEA), 使用给定的支架尺寸或支架覆盖面积以及简单关系 $P = F/A$ (其中 P 是压强, F 是力, A 是支架尺寸或表面积), 来测试 Absorb BVS 支架厚度变化 (90 ~ 200 μm) 对其径向强度的影响. 研究结果显示, 具有 15 GPa

的弹性模量和 156 μm 支架厚度的 Absorb BVS 支架设计能够提供与典型的镁支架相当的径向强度^[57]. 早期的全降解聚合物支架通常无法获得足够的径向强度, 从而导致高弹性回缩和再狭窄. Igaki-Tamai 和 Zig-Zag 支架是最早的商业全降解聚合物支架, 在计算模拟的研究中显示出较低的径向强度. 总体而言, 可以观察到, 所有聚合物支架的模拟径向强度都远低于传统的不锈钢支架. 径向强度性能的巨大变化清楚地表明了支架丝厚度对其的重大影响. 在 Abbott BVS 中, 通过宽度和厚度最大化以及材料的改进, 使得支架的径向强度得到了增强^[58]. 有研究表明, 支架几何形状的变化在一定程度上也会影响其力学性能^[59], 并且支架降解动力学对全降解聚合物支架的力学性能也有很大影响^[60]. PLLA 与半晶体聚合物结合可提高径向支撑力强度, 降低支架弹性回缩率, 而与无定形聚合物结合可使涂层药物能在一定时间内均匀释放并使支架均匀降解.

4.2 全降解聚合物支架的降解特性

生物可降解聚合物具有降解成惰性单体和通过代谢途径从体内消除的优良降解特性. 生物可降解的高分子材料包括聚酯、聚酸酐、聚氨酯、聚原酯、聚酯酰胺、多氨基酸和酪氨酸衍生的聚碳酸酯等^[61]. PLLA 支架的降解时间一般约 2~4 年, 取决于分子质量大小等因素. 降解过程具体可分为 5 个阶段: 当聚合物开始从周围组织吸收水分时, 第 1 阶段开始, 增加聚合物的分子质量; 第 2 阶段为水解过程伴随聚合物的解聚; 第 3 阶段时聚合物逐渐失去内聚力, 形成分子质量较低的碎片; 第 4 阶段时分子质量越来越小, 亲水性越来越高, 可被巨噬细胞吞噬; 最后第 5 阶段, 吞噬的聚合物被分解为丙酮酸, 最终通过三羧酸循环生成二氧化碳和水^[62] (图 3).

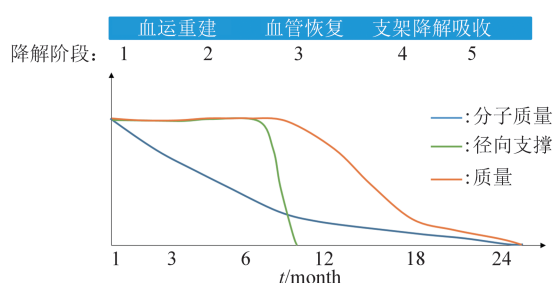


Fig. 3 Schematic diagram of PLLA polymer scaffolds degradation

图3 PLLA血管内支架降解示意图

全降解聚合物支架能够在 2~4 年内完成生物降解, 具有金属支架无法比拟的优点. 从理论上讲, 由于血管支架是暂时的, 血管中没有永久性的植入物, 全降解聚合物支架一旦降解, 将不再是支架相关不良事件或副作用的潜在触发因素. 以 PLLA 支架为例, PLLA 通过水解转化为丙酮酸, 丙酮酸最终进入丙酮酸循环, 进一步转化为二氧化碳和水. 这些最终水解物通过肾脏或肺从体内排出, 达到植入物的完全生物吸收^[23]. 但是在降解过程中, 由于异物植入, 会导致早期的中性粒细胞, 以及巨噬细胞和淋巴细胞的浸润, 引起炎症反应. 巨噬细胞、巨细胞和淋巴细胞的浸润发生在正常的吸收过程中, 炎症细胞浸润程度取决于聚合物降解速度, 通常局限于支架周围的区域, 并且部分降解颗粒会被巨噬细胞吞噬. 因此, 生物降解的最终产物被细胞去除, 这一过程通常与炎症 (巨噬细

胞的激活) 有关^[63-64]. 未水解的聚合物碎片的累积导致炎症介质的释放、血小板活化, 产生活性氧 (reactive oxy gen species, ROS) 损伤内皮功能, 并可能由于机体 γ -羧基谷氨酸蛋白 (matrix Gla protein, MGP) 丢失, 诱导骨形态发生蛋白 2 (bone morphogenetic protein 2, BMP-2)、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 和碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP) 激活而导致局部钙化. 聚合物生物吸收时间延长可引起持续的刺激、过敏反应、血管内膜增生, 并导致血栓形成和再狭窄. 最近, 对 ABSORBII 试验的长期随访表明, 3 年后全降解聚合物支架血栓形成的风险增加^[65]. 现有数据显示全降解聚合物支架植入体内后临床效果不佳的主要原因有: a. 在降解过程中出现高分子聚合物不连续及随机断裂, 从而导致支架的机械强度不足、易弹性回缩, 导致血管再狭窄率高; b. 高分子血管支架在体内完全降解需要的时间较长, 其降解周期过长导致高分子代谢产物的堆积可能会引起炎症反应, 导致心脏不良事件的发生.

目前关于生物可吸收支架的挑战在于找到一种降解率与血管愈合时间线相似的聚合物. 如果生物可吸收支架的生物降解太快, 可能会导致血管急性反冲, 如果延长生物吸收时间, 可能会导致持续的炎症和延迟愈合过程^[66]. 最优的生物可吸收支架设计应确保有足够的机械强度来打开狭窄的血管, 并提供机械支持, 而不会产生明显的反冲. 聚合物支架材料的改性可以推迟吸收时间线, 延长机械支持, 以防止早期反冲的风险, 直到血管愈合完成^[67]. 一旦支架植入完成血管愈合, 就不再需要机械支撑^[68]. 具有较长吸收时间的支架可能存在局部刺激的风险, 而具有相对最佳的吸收持续时间与血管愈合时间相匹配的支架可能改善血管生物相容性^[69]. 影响聚合物生物降解的几个因素包括共聚物组成 (丙交酯/乙交酯比)、分子质量、亲水性基团、主链上的反应性水解基团、多分散性、结晶度、晶体形态和单链的几何规律性. 相同聚合物材料和设计的全降解聚合物支架也会因不同的制作工艺而有不同的降解速率. 并且负载药物的全降解聚合物支架可能会改变聚合物材料的固有物理化学性质, 从而改变降解时间线, 这也可能会使药物在一段时间内的释放复杂化. 随着时间的推移, 为了匹配聚合物生物降解率和药物释放分数之间的平衡, 生物可吸收高分子材料的开发变得越来越具有挑战

性. 如果药物在聚合物吸收之前很快就被洗脱, 那么药物的抗增殖和抗炎作用就会丢失, 从而导致过度的炎症和再狭窄^[70]. 因此, 生物可吸收药物洗脱血管支架的开发需要优化药物释放概况, 以达到预期的抗增殖效力, 并防止新生内膜增生.

5 全降解聚合物支架植入后的力学微环境变化与MGF的关系

全降解聚合物支架可防止急性血管闭塞, 并优化血管口径, 使支架能够支撑血管结构一段时间, 直到逐渐失去机械支撑, 最终消失. 考虑到支架植入后的前3~6个月是血管重建的关键, 因此设计全降解聚合物支架的目标是提供足够的径向强度, 同时在体内和体外模型中确保支架在植入后的6个月内不会迅速降解. 有研究表明, 无论是在体内还是体外实验中, PLLA 聚合物支架的分子质量均随植入时间的延长而降低, 尽管经过6个月的降解, 支架仍保持了足够的径向强度和机械完整性^[71]. 在一个猪冠状动脉模型中, 植入了 Absorb BVS, 研究发现, 植入两年时 OCT 仍可辨认出部分支架丝, 而在3年和4年时, OCT 和组织学都证实支架已经被完全生物吸收^[72]. 全降解聚合物支架植入后局部血流动力学环境的变化导致 WSS、壁面压力和流线的改变, 这可能会引起支架周围不同的反应^[73]. 全降解聚合物支架植入后的力学微环境变化是一个动态的过程, 而 MGF 是一种力学响应因子, 它的表达可能会随着全降解聚合物支架植入后的力学微环境的变化而变化.

5.1 MGF的表达

Goldspink 等^[74] 首先发现 MGF 是一种通过机械牵张骨骼肌而表达的活性因子. 它是胰岛素样生长因子1 (insulin-like growth factors 1, IGF-1) 选择性剪切变体的一种 (图4). IGF-1 基因包含6个外显子, 外显子1和2为单独的启动外显子, 具有不同的启动序列, 两个起始位点中的任何一个都会产生 IGF-1 的转录并带有特定的信号序列; IGF-1 核心蛋白由外显子3和4编码, 是外周血中发现的成熟蛋白; 外显子5或6编码 E 肽, 存在于 IGF-1 的前体蛋白中, E 肽和信号肽都被蛋白酶切掉而形成成熟的 IGF-1 蛋白^[75]. MGF 则是在外显子5处插入了 49 bp 核苷酸, 编码产生了不同的 C 端多肽形成的^[76].

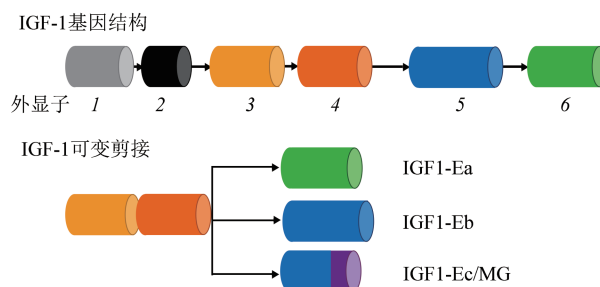


Fig. 4 Schematic representation of the splicing of human IGF-1 gene

图4 IGF-1基因的选择性剪接示意图

MGF 在不同的组织和细胞中表达有差异, 不同状态下的同一组织和细胞 MGF 表达也不一样. 在组织层次上, MGF 主要在骨骼肌中表达, 在运动和肌肉损伤后表达显著上调, 促进损伤后愈合和修复, 其他组织如心血管、肌腱、脑中 MGF 也有所表达^[77]. 有研究表明, MGF E 肽 (MGF-C25E) 能提高修复肌腱的功能特性、刚度、宏观和组织学评分, 其在促进大鼠肌腱损伤愈合中具有重要作用, 可作为肌腱修复的潜在治疗因子^[78]. 在兔软骨缺损模型中, 转化生长因子 β 3 (transforming growth factor- β 3, TGF- β 3) 和 MGF 功能化丝素蛋白支架 (STM) 植入关节后与宿主组织的结合性最好, 其结构和胶原组织与天然透明软骨相似, 从而促进兔关节透明软骨再生^[79]. 另外, MGF 的过表达增加了脑神经干细胞的数量, 促进小鼠脑的神经发生^[80].

在细胞水平上, 内皮细胞和平滑肌细胞中 MGF 也有表达^[81]. 如在体外 MGF-24E 处理人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cells, HUVECs) 发现, MGF-24E 能促进 HUVECs 增殖和迁移, 通过 ERK 信号通路诱导血管形成, 且能够显著提高血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达, 表明 MGF-24E 能够通过上调 VEGF 的表达促进血管生成^[82]. 骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs) 具有多向分化潜能, 被认为是组织修复的理想种子细胞. MGF 对大鼠 BMSCs 的增殖无影响, 但伤口愈合和 transwell 实验表明 MGF 能显著提高 BMSCs 的迁移能力. 进一步分析观察到, MGF 能抑制成骨细胞的分化, 促进脂肪细胞分

化^[83]. 在高糖环境下, 高糖会加快内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)的衰老并削弱EPCs的迁移以及血管形成的能力, 而在加入MGF处理后EPCs能够显著增强其增殖能力^[84], 表明MGF能减轻高糖对EPCs的损伤, 同时对EPCs增殖迁移有促进作用, 从而促进血管损伤的修复.

5.2 MGF与力学变化的关系

有研究表明, 能够响应力学信号的力效应细胞均有MGF的表达. 如在正常兔的心脏中MGF不表达, 而在心脏受到损伤或负荷过载时MGF则有表达, 钳夹心脏动脉24 h后, 可在心脏中检测到MGF产生^[85]. MGF主要受力学刺激而表达, 不同性质的力学刺激对MGF的表达也有差异, 机械刺激会促进大鼠成骨细胞中MGF表达增加, 而周期性应力加载比静态应力更能促进MGF的表达^[86]. MGF与2.4 N/m²流体剪切力具有协同促进BMSCs细胞代谢活力的作用, 且MGF预处理能减弱因7.2 N/m²高剪切力使细胞代谢活力减少的作用^[87].

结合MGF对力学刺激敏感的特性, MGF对于心血管支架植入后局部力学环境的响应而对支架植入后再内皮化和新生内膜形成的影响值得进一步研究.

5.3 MGF在支架植入后的炎症反应和再狭窄中的作用

支架植入后必然导致局部血管力学微环境的复杂变化, 而力学环境的改变又会刺激局部细胞相应细胞因子和炎症因子的分泌. 全降解支架在植入后会逐渐降解并被机体吸收, 失去力学支撑, 因此此类支架植入后的力学微环境一直处于变化中. 而MGF是对力学刺激敏感的因子, 会响应力学刺激的信号而表达^[88].

在全降解支架植入早期对血管具有足够的径向支撑力, 持续作用于血管, 使得血管中特别是支架丝周围的MGF表达增加. 已有研究表明, MGF会促进内皮细胞的增殖和迁移, 高浓度MGF会抑制平滑肌细胞的迁移, 由此推测MGF会抑制内膜增生, 防止再狭窄的发生, 从而促进血管修复. 在全降解支架植入后期, 支架发生断裂, 力学支撑不足, 对血管的力学刺激减弱, 因此MGF的表达可能会减弱, 但此时血管已完成修复.

6 结论与展望

综上所述, 全降解聚合物支架有可能避免传统非降解支架引起的内膜增生和永久性金属动脉支架

的局限性等问题, 为病人提供更好的长期临床效果. 但聚合物材料不能达到和金属支架一样的力学性能, 因此需要更厚的支架丝来达到足够的径向支撑力, 这会导致支架丝的下游形成促凝血和促炎症的环境和延缓内皮化速度, 且其各级降解产物被证实对血管有一定的刺激作用, 可引起炎症反应, 从而引起再狭窄和支架血栓, 因此全降解支架仍需进一步改性来抑制炎症反应和再狭窄. 例如, 选择径向支撑力更强、制作更薄的流线型聚合物支架. 另一方面, MGF已被证实在血管生成和细胞生长方面扮演着重要角色, 结合MGF对力学刺激敏感的特性和MGF对于心血管支架植入后局部力学环境的响应. 由此, 可设计一款含有MGF涂层的药物洗脱聚合物支架, 加快内皮化, 对抗血栓, 进而抑制再狭窄.

最理想的生物全降解支架, 是在支架植入后能够对血管提供足够的径向支撑力, 并且在体内不引起炎症反应或内膜增生, 降解产物对人体无毒害, 支架的降解速率和植入部位血管的自身修复及重构所需时间匹配. 相信随着科技的发展和多种学科的合作下, 这种理想的支架在未来一定能够研究成功.

参 考 文 献

- [1] Chen W W, Gao R L, Liu L S, *et al.* Summary of the 2018 report on cardiovascular diseases in China. *Chinese Circulation Journal*, 2019, **34**(3): 209-220
- [2] Bates E R. Achieving aspirational goals in providing primary percutaneous coronary intervention care. *JACC Cardiovasc Interv*, 2019, **12**(22): 2269-2271
- [3] Peter M C, George Z, Naveed A, *et al.* The evolution of coronary stents. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 2018, **16**(3): 219-228
- [4] Torii S, Jinnouch H, Sakamoto A, *et al.* Drug-eluting coronary stents: insights from preclinical and pathology studies. *Nature Reviews Cardiology*, 2019, **17**(1): 37-51
- [5] Khan W, Farah S, Domb A J. Drug eluting stents: developments and current status. *J Control Release*, 2012, **161**(2): 703-712
- [6] Su J, Sun L, Hao F Y, *et al.* Development and testing of biodegradable scaffolds. *Medical Equipment*, 2016, **29**(3): 57-59
- [7] Bangalore S. The elusive late benefit of biodegradable polymer drug-eluting stents. *Circulation*, 2019, **139**(3): 334-346
- [8] Collet C, Sotomi Y, Cavalcante R, *et al.* Accuracy of coronary computed tomography angiography for bioresorbable scaffold luminal investigation: a comparison with optical coherence tomography. *Int J Cardiovasc Imaging*, 2017, **33**(3): 431-439
- [9] Michael H, Hüseyin I, Alexandre A, *et al.* Sustained safety and performance of the second-generation drug-eluting absorbable

- metal scaffold in patients with de novo coronary lesions: 12-month clinical results and angiographic findings of the biosolve-ii first-in-man trial. *European Heart Journal*, 2016, **37**(35): 2701-2709
- [10] Zhao N, Zhu D. Endothelial responses of magnesium and other alloying elements in magnesium-based stent materials. *Metalomics*, 2015, **7**(1): 118-128
- [11] Lin W, Qin L, Qi H, *et al.* Long-term *in vivo* corrosion behavior, biocompatibility and bioresorption mechanism of a bioresorbable nitrided iron scaffold. *Acta Biomater*, 2017, **54**: 454-468
- [12] Yang H, Wang C, Liu C, *et al.* Evolution of the degradation mechanism of pure zinc stent in the one-year study of rabbit abdominal aorta model. *Biomaterials*, 2017, **145**: 92-105
- [13] Hu T, Yang C, Lin S, *et al.* Biodegradable stents for coronary artery disease treatment: recent advances and future perspectives. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, **91**: 163-178
- [14] Tamai H, Igaki K, Kyo E, *et al.* Initial and 6-month results of biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents in humans. *Circulation*, 2000, **102**(4): 399-404
- [15] Werner M, Schmidt A, Scheinert S, *et al.* Evaluation of the biodegradable Igaki-Tamai scaffold after drug-eluting balloon treatment of *de novo* superficial femoral artery lesions: the GAIA-DEB Study. *J Endovasc Ther*, 2016, **23**(1): 92-97
- [16] Werner M, Micari A, Cioppa A, *et al.* Evaluation of the biodegradable peripheral Igaki-Tamai stent in the treatment of *de novo* lesions in the superficial femoral artery: the GAIA study. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, **7**(3): 305-312
- [17] Lovdal A L, Calve S, Yang S, *et al.* Evaluation of a bioabsorbable self-expandable vein stent-base made of Poly(L-lactide) *in vitro* and *in vivo*. *Cardiovascular and Interventional Radiology*, 2017, **40**(1): 112-119
- [18] Danzi G B, Bernelli C, Cerrato E. Outcomes of optimised implantation technique with bioresorbable scaffolds: a pooled analysis of ABSORB-IV and COMPARE-ABSORB trials. *Cardiovasc Revasc Med*, 2020, **21**(4): 559-561
- [19] Giacchi G, Ortega-Paz L, Brugaletta S, *et al.* Bioresorbable vascular scaffolds technology: current use and future developments. *Med Devices (Auckl)*, 2016, **9**: 185-198
- [20] Nef H, Wiebe J, Boeder N, *et al.* A multicenter post-marketing evaluation of the Elixir DESolve(R) Novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system: first results from the DESolvePMCF study. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, **92**(6): 1021-1027
- [21] Barreira G, Costa J R, Costa R, *et al.* Serial intravascular ultrasound evaluation of the DESolve novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, **92**(6): E368-E374
- [22] Abizaid A, Costa R A, Schofer J, *et al.* Serial multimodality imaging and 2-year clinical outcomes of the novel DESolve novolimus-eluting bioresorbable coronary scaffold system for the treatment of single *de novo* coronary lesions. *JACC Cardiovasc Interv*, 2016, **9**(6): 565-574
- [23] Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, *et al.* Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions. *Nature Reviews Cardiology*, 2019, **16**(5): 286-304
- [24] Wilson G J, McGregor J, Conditt G, *et al.* Impact of bioresorbable versus permanent polymer on long-term vessel wall inflammation and healing: a comparative drug-eluting stent experimental study. *Euro Intervention*, 2018, **13**(14): 1670-1679
- [25] Zhao H. Enzymatic polymerization to polyesters in nonaqueous solvents. *Methods in Enzymology*, 2019, **627**: 1-21
- [26] Yi B, Shen Y, Tang H, *et al.* Stiffness of aligned fibers regulates the phenotypic expression of vascular smooth muscle cells. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2019, **11**(7): 6867-6880
- [27] Mill J L, Conte M S, Murad M H. Critical review and evidence implications of paclitaxel drug-eluting balloons and stents in peripheral artery disease. *Journal of Vascular Surgery*, 2019, **70**(1): 3-7
- [28] Hou R, Wu L, Wang J, *et al.* Surface-degradable drug-eluting stent with anticoagulation, antiproliferation, and endothelialization functions. *Biomolecules*, 2019, **9**(2): 2218-2287
- [29] Koppa T, Cheng Q, Yahagi K, *et al.* Thrombogenicity and early vascular healing response in metallic biodegradable polymer-based and fully bioabsorbable drug-eluting stent. *Circ Cardiovasc Interv*, 2015, **8**(6): e002427
- [30] Lee J H, Kim S J, Park S I, *et al.* Development of a new hybrid biodegradable drug-eluting stent for the treatment of peripheral artery disease. *Biomed Res Int*, 2016, **2016**(23): 6915789-6915795
- [31] Lefevre T, Haude M, Neumann F J, *et al.* Comparison of a novel biodegradable polymer sirolimus-eluting stent with a durable polymer everolimus-eluting stent: 5-year outcomes of the randomized BIOFLOW-II Trial. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, **11**(10): 995-1002
- [32] Guagliumi G, Shimamura K, Sirbu V, *et al.* Temporal course of vascular healing and neoatherosclerosis after implantation of durable- or biodegradable-polymer drug-eluting stents. *Eur Heart J*, 2018, **39**(26): 2448-2456
- [33] Otsuka F. Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, **7**(3): 330-342
- [34] Nguyen K T, Su S H, Sheng A, *et al.* *In vitro* hemocompatibility studies of drug-loaded poly-(L-lactic acid) fibers. *Biomaterials*, 2003, **24**(28): 5191-5201
- [35] Gracia E, Mancini A, Colapietro A, *et al.* Impregnation of curcumin into a biodegradable (Poly-lactic-co-glycolic acid, PLGA) support, to transfer its well known *in vitro* effect to an *in vivo* prostate cancer model. *Nutrients*, 2019, **11**(10): e2312
- [36] Sabaté M, Windecker S, Iñiguez A, *et al.* Everolimus-eluting bioresorbable stent vs. durable polymer everolimus-eluting metallic stent in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: results of the randomized ABSORB ST-segment elevation myocardial infarction-TROFI II trial. *Eur Heart J*, 2016, **37**(3): 229-240

- [37] Serruys P W, Chevalier B, Sotomi Y, *et al.* Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*, 2016, **388**(10059):2479-2491
- [38] Wykrzykowska J J, Kraak R P, Hofma S H, *et al.* For the AIDA investigators. bioresorbable scaffolds versus metallic stents in routine PCI. *N Engl J Med*, 2017, **376**(24):2319-2328
- [39] Sotomi Y, Suwannasom P, Serruys P W, Onuma Y. Possible mechanical causes of scaffold thrombosis: insights from case reports with intracoronary imaging. *Euro Intervention*, 2017, **12**(4):1747-1756
- [40] Souteyrand G, Amabile N, Mangin L, *et al.* Mechanisms of stent thrombosis analysed by optical coherence tomography: insights from the national PESTO French registry. *Eur Heart J*, 2016, **37**(15):1208-1216
- [41] Yamaji K, Ueki Y, Souteyrand G, Daemen J, *et al.* Mechanisms of very late bioresorbable scaffold thrombosis: The INVEST registry. *J Am Coll Cardiol*, 2017, **70**(19):2330-2344
- [42] Moriyama N, Shishido K, Tanaka Y, *et al.* Neoatherosclerosis 5 years after bioresorbable vascular scaffold implantation. *J Am Coll Cardiol*, 2018, **71**(17):1882-1893
- [43] Barakat A I. Blood flow and arterial endothelial dysfunction: mechanisms and implications. *Cr Phys*, 2013, **14**(6):479-496
- [44] Koskinas K C, Chatzizisis Y S, Antoniadis AP, *et al.* Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis, pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol*, 2012, **59**(15):1337-1349
- [45] Kolandaivelu K. Stent thrombogenicity early in high- risk interventional settings is driven by stent design and deployment and protected by polymer- drug coatings. *Circulation*, 2011, **123**(13):1400-1409
- [46] Serbanovic J, Souilho C, Evans P C. Shear stress makes its mark on the endothelial genome. *Cardiovascular Research*, 2019, **115**(10):1449-1451
- [47] Vahl T P, Gasior P, Gongora C A, *et al.* Four-year polymer biocompatibility and vascular healing profile of a novel ultrahigh molecular weight amorphous PLLA bioresorbable vascular scaffold: an OCT study in healthy porcine coronary arteries. *Euro Intervention*, 2016, **12**(12):1510-1518
- [48] Shlofmitz E, Iantorno M, Waksman R. Restenosis of drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc Interv*, 2019, **12**(8):e007023
- [49] Verdola M, Kedhi E, Suryapranata H, *et al.* Poly (l-lactic acid) bioresorbable scaffolds versus metallic drug-eluting stents for the treatment of coronary artery disease: a meta-analysis of 11 randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2019, **96**(4):813-824
- [50] Fazel R, Vilain K A, Cohen D J, *et al.* Weighing the potential late benefits versus early hazard associated with bioresorbable vascular scaffolds in percutaneous coronary interventions: a Markov decision analytic model. *Coronary Artery Disease*, 2020, **31**(3):230-236
- [51] Lei K, Chen Y, Wang J, *et al.* Non-invasive monitoring of *in vivo* degradation of a radiopaque thermoreversible hydrogel and its efficacy in preventing post-operative adhesions. *Acta Biomater*, 2017, **55**:396-409
- [52] Tesfamariam B. Bioresorbable vascular scaffolds: biodegradation, drug delivery and vascular remodeling. *Pharmacol Res*, 2016, **107**:163-171
- [53] Koskinas K C, Chatzizisis Y S, Antoniadis A P, *et al.* Role of endothelial shear stress in stent restenosis and thrombosis: pathophysiologic mechanisms and implications for clinical translation. *J Am Coll Cardiol*, 2012, **59**(15):1337-1349
- [54] Finn A V, Joner M, Nakazawa G, *et al.* Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation*, 2007, **115**(18):2435-2441
- [55] Jiménez J M, Davies P F. Hemodynamically driven stent strut design. *Ann Biomed Eng*, 2009, **37**(8):1483-1494
- [56] Duraiswamy N, Jayachandran B, Byrne J, *et al.* Spatial distribution of platelet deposition in stented arterial models under physiologic flow. *Ann Biomed Eng*, 2005, **33**(12):1767-1777
- [57] Bobel A C, Petisco S, Sarasua J R, *et al.* Computational bench testing to evaluate the short-term mechanical performance of a polymeric stent. *Cardiovasc Eng Technol*, 2015, **6**(4):519-532
- [58] Soares J S, Rajagopal K R, Moore Jr J E. Biodegradable stents: biomechanical modeling challenges and opportunities. *Cardiovasc Eng Technol* 2010, **1**:52-65
- [59] Pauck R G, Reddy B D. Computational analysis of the radial mechanical performance of PLLA coronary artery stents. *Med Eng Phys*, 2015, **37**(1):7-12
- [60] Durand E, Sharkawi T, Leclerc G. Head-to-head comparison of a drug-free early programmed dismantling polylactic acid bioresorbable scaffold and a metallic stent in the porcine coronary artery: six-month angiography and optical coherence tomographic follow-up study. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, **7**(1):70-79
- [61] Onuma Y, Ormiston J, Serruys P W. Bioresorbable scaffold technologies. *Circ J*, 2011, **75**(3):509-520
- [62] Onuma Y, Serruys P W. Bioresorbable scaffold: the advent of a new era in percutaneous coronary and peripheral revascularization. *Circulation*, 2011, **123**(7):779-797
- [63] Marques A P, Hunt J A, Reis R. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, **59**(4):207-233
- [64] Otsuka F, Pacheco E, Perkins L E, *et al.* Long-term safety of an everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold and the cobalt-chromium XIENCE V stent in a porcine coronary artery model. *Circ Cardiovasc Interv*, 2014, **7**(3):330-342
- [65] Serruys P W, Chevalier B, Sotomi Y, *et al.* Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. *Lancet*, 2016, **388**(10059):2479-2491
- [66] Campos C M, Ishibashi Y, Eggermont J, *et al.* Echogenicity as a

- surrogate for Bioresorbable everolimus-eluting scaffold degradation: analysis at 1-, 3-, 6-, 12-18, 24-, 30-, 36- and 42-month follow-up in a porcine model. *Cardiovasc*, 2015, **31**(3): 471-482
- [67] Brugaletta S, Gogas B D, Garcia-Garcia H M, *et al.* Vascular compliance changes of the coronary vessel wall after bioresorbable vascular scaffold implantation in the treated and adjacent segments. *Circ*, 2012, **76**(7): 1616-1623
- [68] Koppa T, Cheng Q, Yahagi K, *et al.* Thrombogenicity and early vascular healing response in metallic biodegradable polymer-based and fully bioabsorbable drug-eluting stents. *Circ Cardiovasc*, 2015, **8**(6): e002427
- [69] Serruys P W, Garcia-Garcia H M, Onuma Y. From metallic cages to transient bioresorbable scaffolds: change in paradigm of coronary revascularization in the upcoming decade?. *Eur Heart J*, 2012, **33**(1): 16-25
- [70] Lane J P, Perkins L E, Sheehy A J, *et al.* Lumen gain and restoration of pulsatility after implantation of a bioresorbable vascular scaffold in porcine coronary arteries. *JACC Cardiovasc Interv*, 2014, **7**(6): 688-695
- [71] Luo Q, Huang C, Meng J, *et al.* Comparative study of degradation behavior of bioresorbable cardiovascular scaffolds. *Cardiovasc Eng Technol*, 2015, **6**(1): 71-79
- [72] Onuma Y, Serruys P W, Perkins L E, *et al.* Intracoronary optical coherence tomography and histology at 1 month and 2, 3, and 4 years after implantation of everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in a porcine coronary artery model: an attempt to decipher the human optical coherence tomography images in the ABSORB trial. *Circulation*, 2010, **122**(22): 2288-2300
- [73] Ladisa J F, Olson L E, Hettrick D A, *et al.* Axial stent strut angle influences wall shear stress after stent implantation: analysis using 3D computational fluid dynamics models of stent foreshortening. *Biomed Eng Online*, 2005, **4**: 59
- [74] Yang S, Alnaqeeb M, Simpson H, *et al.* Cloning and characterization of an IGF-1 isoform expressed in skeletal muscle subjected to stretch. *J Muscle Res Cell Motil*, 1996, **17**(4): 487-495
- [75] Schlegel W, Raimann A, Halbauer D, *et al.* Insulin-like growth factor I (IGF-1) Ec/Mechano Growth factor--a splice variant of IGF-1 within the growth plate. *Plos One*, 2013, **8**(10): e76133
- [76] Zhang B Y, Song G B, Luo Q, *et al.* Expression of mechano-growth factor and its roles in tissue repairs and regeneration. *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*, 2012, **26**(5): 617-620
- [77] Dai Z, Wu F, Yeung E W, *et al.* IGF-IEc expression, regulation and biological function in different tissues. *Growth Horm IGF Res*, 2010, **20**(4): 275-281
- [78] Zhang B Y, Luo Q, Kuang D D, *et al.* Mechano-growth factor E peptide promotes healing of rat injured tendon. *Biotechnology Letters*, 2016, **38**(10): 1817-1825
- [79] Luo Z W, Jiang L, Xu Y, Li H B, *et al.* Mechano growth factor (MGF) and transforming growth factor (TGF)- β 3 functionalized silk scaffolds enhance articular hyaline cartilage regeneration in rabbit model. *Biomaterials*, 2015, **52**: 463-475
- [80] Tang J, Podratz J L, Lange M, *et al.* Mechano growth factor, a splice variant of IGF-1, promotes neurogenesis in the aging mouse brain. *Molecular Brain*, 2017, **10**(1): 23
- [81] Mckoy G, Ashley W, Mander J, *et al.* Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol*, 1999, **516**(Pt2): 583-592
- [82] Deng M, Wang Y, Zhang B, *et al.* New proangiogenic activity on vascular endothelial cells for C-terminal mechano growth factor. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2012, **44**(4): 316-322
- [83] Cui H, Yi Q, Feng J, *et al.* Mechano growth factor E peptide regulates migration and differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. *J Mol Endocrinol*, 2014, **52**(2): 111-120
- [84] Li W, Yang S Y, Hu Z F, *et al.* Growth factors enhance endothelial progenitor cell proliferation under high-glucose conditions. *Med Sci Monit*, 2009, **15**(12): BR357-363
- [85] McKoy G, Ashley W, Mander J, *et al.* Expression of insulin growth factor-1 splice variants and structural genes in rabbit skeletal muscle induced by stretch and stimulation. *J Physiol*, 1999, **516**(Pt2): 583-592
- [86] Usuki F, Fujimura M, Nakamura A, *et al.* Local vibration stimuli induce mechanical stress-induced factors and facilitate recovery from immobilization-induced oxidative myofiber atrophy in rats. *Frontiers in Physiology*, 2019, **10**(10): 759
- [87] Lv Y, Hao X, Sha Y, *et al.* Pretreatment with mechano-growth factor E peptide protects bone marrow mesenchymal cells against damage by fluid shear stress. *Biotechnol Lett*, 2014, **36**(12): 2559-2569
- [88] Ma Z M, Li S X, Sun Y C, *et al.* Effect of mechanical stimulation with different strength on expression of MGF, OPG, RANKL in maxillary bone of rats. *Biomedical Engineering and Clinical Medicine*, 2018, **22**(05): 565-571

The Role of Mechano Growth Factor in Mechanical Microenvironmental Changes After Implantation of Fully Bioresorbable Polymer Scaffolds*

YIN Tie-Ying**, LI Yan-Hong, HUANG Yu-Hua, WANG Gui-Xue

(Bioengineering College of Chongqing University, State and Local Joint Engineering Laboratory for Vascular Implants and Key Laboratory of Biorheological Science and Technology (Chongqing University), Ministry of Education, Chongqing 400044, China)

Abstract Atherosclerosis, as a major cardiovascular disease, threatens the health of humans worldwide. Currently, drug-eluting stent implantation is the most effective treatment to enlarge the lumen of an artery narrowed by an atherosclerotic lesion. However, drug-eluting stent implantation has several disadvantages, including the late stent thrombosis, neo-atherosclerosis, and local inflammation caused by the presence of the foreign material. To overcome these limitations, bioresorbable scaffolds have been developed as the temporary scaffolds for blood vessels. Fully bioresorbable polymer intravascular scaffolds are made of biodegradable polymers. At the same time, because of the stimulation of degradation products at all levels and the changes in the mechanical microenvironment of the scaffold implantation site, the full degradable polymer scaffolds can cause the inflammatory response, the in-stent restenosis and thrombosis. We combine mechano growth factor (MGF) with local mechanics changes caused by bioresorbable scaffolds. Therefore, this paper reviews the effect between the degradation characteristics and the mechanical microenvironmental changes of fully polymer bioresorbable scaffolds implantation, as well as the research progress of MGF in cardiovascular diseases, in order to provide references for the clinical intervention of fully bioresorbable polymer scaffolds therapy.

Key words polymer, intravascular scaffolds, mechanical microenvironment, restenosis, mechano growth factor

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0134

* This work was supported by grants from the Natural Science Foundation Project of CQ CSTC (cstc2019jcyj-zdxmX0009, cstc2019jcyj-msxmX0307).

** Corresponding author.

Tel: 86-23-65100090, E-mail: tieying_yin@cqu.edu.cn

Received: July 16, 2020 Accepted: August 17, 2020