

doi: 10.3969/j.issn.1674-1242.2023.01.006

药物涂层球囊扩张时间与血管吸收 药物量的离体实验研究

张园园¹, 张晨朝², 卢楷², 王盛章^{1,2,4}, 刘继勇³

- (1. 复旦大学工程与应用技术研究院生物医学工程技术研究所, 上海 200433;
2. 复旦大学航空航天系生物力学研究所, 上海 200433;
3. 复旦大学附属肿瘤医院药剂科, 上海 200032; 4. 复旦大学义乌研究院, 浙江义乌 322000)

【摘要】 药物涂层球囊是使抑制增生的药物包裹在球囊外表面从而向病变部位转移药物的医疗器械, 目前已经被临床广泛应用于治疗血管原位狭窄病变、支架内再狭窄等, 并且取得了较好的效果。扩张时间在药物涂层球囊的临床使用中是一个非常重要的因素。该文定量分析药物涂层球囊在植入后扩张时间与血管吸收药物量的关系, 为药物球囊的研发和临床使用提供指导。将药物球囊用于离体动物血管试验, 测量不同的扩张时间下血管中的药物含量, 分析血管吸收药物量与球囊扩张时间的关系。实验结果发现: 球囊扩张时间在 120s 以内, 血管对药物的吸收量随着扩张时间的增加而几乎呈线性增加。120s 后, 血管对药物的吸收量基本维持在 15%左右, 不再有明显增加。因此, 血管对药物吸收量与药物涂层球囊扩张时间之间的关系是非线性的, 不同的药物涂层球囊应该通过离体实验确定其治疗血管狭窄时的最优扩张时间, 从而可以使药物涂层球囊治疗效果达到最佳。

【关键词】 药物涂层球囊; 血管狭窄; 扩张时间; 药物吸收量

【中图分类号】 R318

【文献标志码】 A

文章编号: 1674-1242(2023)01-0058-07

In Vitro Experiments of Inflation Time and Drug-transfer to Vessel for Drug-coated Balloon

ZHANG Yuanyuan¹, ZHANG Chenzhao², LU Kai², WANG Shengzhang^{1,2,4}, LIU Jiyong³

- (1. Institute of Biomedical Engineering and Technology, Academy for Engineering & Technology, Fudan University, Shanghai 200433, China; 2. Institute of Biomechanics, Department of Aeronautics and Astronautics, Fudan University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Pharmacy, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, China;
4. Yiwu Research Institute, Fudan University, Yiwu, Zhejiang 322000, China)

【Abstract】 Drug-coated balloon (DCB) is a medical device that wraps drugs that inhibit proliferation on the outer surface of the balloon to transfer drugs to the lesion site, and has been widely used in clinical treatment of vascular stenosis lesions, stent restenosis,

收稿日期: 2022-10-09

基金项目: 国家自然科学基金 (32071310)。

作者简介: 张园园 (1996—), 女, 河北省石家庄市人, 硕士研究生, 从事心脑血管介入器械研究。

通讯作者: 王盛章, 男, 教授, 博士生导师, 电话 (Tel.): 021-65647825, E-mail: szwwang@fudan.edu.cn。

etc., and has achieved good results. Inflation time is a very important factor in the clinical use of drug-coated balloons. The article quantitatively analyzed the relationship between the inflation time of DCB after implantation and the drug-transfer to the vessel to provide guidance for the development and clinical application of DCB. DCBs were used for in vitro animal vascular test to measure the drug content in blood vessel under the different inflation times, and the relationship between the drug-transfer to the vessel and the inflation time was analyzed. The results indicated an almost linear increase of drug-transfer to the vessel with the increase of the inflation time but less than 120s. When the inflation time exceeded 120s, drug-transfer to the vessel was basically maintained at about 15%, no longer raised significantly. The following conclusions are drawn that the relationship between the drug-transfer to the vessel and inflation time is nonlinear, and the optimal inflation time of DCB in the treatment of vascular stenosis should be determined by in vitro testing in order to improve the treatment outcomes.

【Key words】 Drug-coated Balloon; Vascular Stenosis; Inflation Time; Drug-transfer to the Vessel

0 引言

动脉粥样硬化导致的血管狭窄是全世界范围内威胁人类生命健康的主要疾病, 人类与之斗争的历史已经有近百年^[1-3]。传统上, 由血管狭窄造成的疾病(如冠心病、缺血性脑卒中等)通常采用开胸、开颅手术的手段来治疗^[4-7]。由于此类手术风险高、恢复时间长, 无疑给患者带来了沉重的身体和心理负担。介入治疗方式由于创伤小、恢复快、效果显著、并发症少等优点, 迅速成为治疗血管狭窄的最重要方式。

1977 年, 德国医生实施了第一例经皮冠状动脉成形术(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty, PTCA), 为人类打开了介入治疗的大门^[8-10]。但不理想的是, 术后会有 30%以上的再狭窄发生率, 并且患者很容易出现血管夹层、血栓等手术并发症^[9]。1987 年出现了裸金属支架(Bare Metal Stent, BMS), 代替了普通的球囊血管成形术。裸金属支架较强的支撑力可以有效地防止血管回弹, 这是介入治疗史上的又一次突破。然而, 尽管裸金属支架的出现将再狭窄发生率降到了 20%~30%^[8], 但是作为异物植入的裸金属支架极容易形成支架内血栓, 进而有引发心肌梗死或心脏性猝死的严重隐患^[7]。2003 年, 美国食品药品监督管理局(FDA)批准通过了全球第一款药物洗脱支架 CypherTM。药物洗脱支架的原理是将抗增生药物(如西罗莫司等)包覆在金属支架上, 然后植入血管的狭窄部位。药物洗脱支架植入后, 一方面凭借其优良的径向支撑力可以有效防止再狭窄的发生, 另一方面支架表面包覆的抗增生药物可以通过洗脱的方式在一定的时间内缓释到血管壁中, 然后通过抑制平滑肌细胞的过度分裂来改善血管产生增生的问题^[7]。药物洗

脱支架的出现极大地提高了冠状动脉狭窄介入治疗的疗效, 在临床上得到了广泛的应用并一直被沿用至今。第一代药物洗脱支架将冠状动脉再狭窄发生率降低到了 10%~12%, 目前使用的第三代药物洗脱支架更是进一步将再狭窄发生率降到了 3%~5%^[7]。可以说, 通过使用药物洗脱支架, 冠状动脉的再狭窄问题几乎得到了完美的解决, 毫无疑问这在冠状动脉狭窄介入治疗史上具有里程碑意义。然而, 药物洗脱支架依然不是最理想的治疗方式。2006 年, 欧洲心脏病学会大会报道发现, 尽管使用药物洗脱支架大大降低了再狭窄发生率, 但临床观察发现患者产生晚期血栓(30 天~1 年)和极晚期血栓(>1 年)的风险会大大增加, 从而不得不增加双抗治疗时间^[8]。而这会导致出血并发症的风险增加, 因此患者在药物洗脱支架治疗晚期的死亡率会更高^[9]。此外, 由于药物洗脱支架属于终身植入物, 对很多低龄患者来说, 随着身体的发育, 支架尺寸会逐渐变得不再适合患者。此外, 需要终身服用抗凝药物这一点对孕妇患者来说显然是不合理的。在这样的背景下, “介入无植入”的观点被提出来, 药物涂层球囊(Drug-coated Balloon, DCB)应运而生, 并在近几年得到了快速发展。

药物涂层球囊的概念于 1991 年由 Harvey W. 首次提出。然而受制于当时的技术条件, 药物涂层球囊并未取得很好的疗效, 因为药物涂层球囊进入血管后, 药物很快就会被洗脱。直到 2004 年, 为了拓展除了药物洗脱支架这种治疗方式以外新的可能性, 德国医学家 Bruno S. 改良了药物涂层球囊并发表了临床研究, 随后获得了美国 FDA 的批准上市。药物涂层球囊是使抑制增生的药物包裹在球囊外表面从而向病变部位转

移药物的医疗器械,其通过释放抗增生的药物来抑制细胞分裂并避免血管再狭窄。但释放完成后药物涂层球囊会立即撤出,因而不会在血管内留下任何长期植入物,真正意义上实现了“介入无植入”这一理念。目前已经有越来越多的临床试验证实其在血管原位病变、支架内再狭窄、小血管病变等诸多血管疾病的治疗中均取得了较好的疗效^[8-12],因此在医学界和学术界都引起了极大的关注。药物涂层球囊本质上是一种向病变血管靶向给药的器械,在单次植入过程中能够被血管吸收的药物量多少直接影响了最终的治疗效果^[13]。而在球囊植入过程中,血管对药物吸收量的影响因素有很多,如载药剂量与种类、药物浓度、球囊扩张时间等^[12, 14, 15]。其中,扩张时间是一个非常重要的影响因素,扩张时间太短,有可能会造成释放的药物剂量不足,难以起到治疗血管狭窄的效果;扩张时间太长,则有可能会由于血流阻塞时间太久而产生其他与手术相关的并发症。因此需要在两者之间找到一个平衡点,

但目前关于这方面的系统的研究报道还比较少^[16-17]。本研究主要通过药物涂层球囊离体植入血管的方式,研究血管吸收药物量与药物涂层球囊扩张时间之间的关系,得出药物涂层球囊扩张时间与血管吸收药物量之间的规律,从而确定药物涂层球囊扩张时间的合理范围,为药物涂层球囊临床手术方案的优化提供一定的依据。

1 离体实验材料和仪器

本研究所使用的抗增生药物为紫杉醇(纯度 $\geq 98.5\%$),紫杉醇对照品购自中国食品药品检定研究院,球囊充盈器由上海市医疗器械检验研究院提供。药物涂层球囊为自制,如图 1 所示为药物涂层球囊的尺寸。球囊表面的紫杉醇浓度为 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。离体血管通过解剖月龄为 5~6 个月、体重为 2.5~3kg 的健康雄性新西兰大白兔获得。解剖的离体血管选择内径为 1.2mm 的颈动脉部分作为实验样品以模拟狭窄率为 60% 的血管。

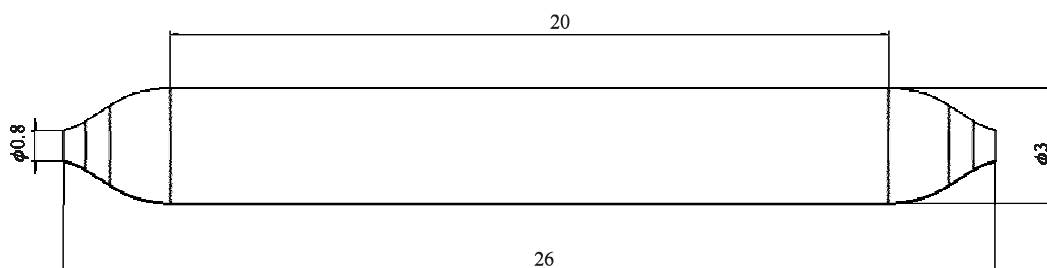


图 1 药物涂层球囊尺寸(单位: mm)

Fig.1 The dimension of the drug-coated balloon (unit: mm)

2 离体实验方法

本研究首先制备了药物涂层球囊,通过解剖获取了离体血管样品,然后选取不同的扩张时间进行药物涂层球囊离体植入实验,最后通过测量和分析血管中的紫杉醇含量来研究血管对药物的吸收量与药物涂层球囊扩张时间之间的规律。

2.1 药物涂层球囊的制备与折叠

首先将紫杉醇和碘普罗胺按照 2:1(质量比)的比例溶解于无水乙醇中,配制紫杉醇-碘普罗胺-无水乙醇的溶液。采用喷涂的方式将配好的溶液均匀地喷涂在裸球囊上,然后将球囊放入 40℃ 的干燥箱中使无水乙醇挥发。此时,紫杉醇和载剂的混合物将逐渐结晶析出并粘附在球囊表面。最后通过称重的方式保证

球囊表面的药物浓度为 $3\mu\text{g}/\text{mm}^2$ 。

将加工完成的药物涂层球囊进行折叠。球囊统一折为三翼,折叠后的直径为 $10\pm 0.1\text{mm}$ 。

2.2 药物涂层球囊离体植入实验方法

为了尽可能保留血管的生物活性,以保证后续血管对紫杉醇良好的吸收效果,离体血管解剖完成后立刻裁剪成实验所需尺寸并进行药物球囊离体植入实验。

将离体的血管样品固定,将折叠状态的药物涂层球囊在 37℃ 生理盐水中浸泡 15s。然后将其缓慢推送至离体血管的预扩张部位,用充盈器缓缓注入生理盐水,将球囊扩张至 8atm (1atm=760×133.2Pa),并在该压力下维持扩张时间分别为 30s、60s、120s、210s

和 300s, 即共进行 5 组不同扩张时间下的对照实验, 其中每组包括 5 个样品。扩张完成后, 将球囊泄压并撤出, 整个操作过程均在 37℃生理盐水环境下进行。最后将植入完成后的血管、球囊及每次实验的生理盐水取样进行紫杉醇含量的测定。图 2 所示为药物涂层球囊被植入血管并扩张的状态(该图是为了便于读者理解而在实验操作环境外拍摄的球囊扩张状态, 实际实验中此项操作是浸泡在生理盐水中进行的)。

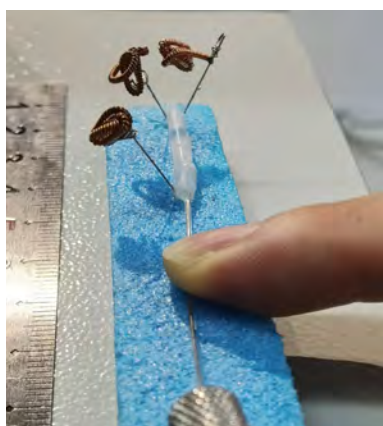


图 2 药物涂层球囊被植入血管中并扩张

Fig.2 Drug-coated balloon is implanted to the vessel and inflated

2.3 药物含量测试方法

药物球囊离体植入实验完成后, 对血管中吸收的药物(紫杉醇)含量、球囊中残余的药物含量及生理盐水中残余的药物含量均采用液相色谱串联质谱(HPLC-MS/MS)法进行测试。测试采用了与紫杉醇结构相近的化合物多西他赛作为内标, 原因如下: 多西他赛与待测物的理化性质相近, 色谱行为相近, 可有效避免基质效应及提取回收率浓度不一致等情况出现, 且与待测物之间无干扰, 因此可以作为有效的待测物内标进行准确定量, 表 1 和表 2 分别为待测物(紫杉醇)标准品和内标标准品的详细信息。

表 1 紫杉醇标准品详细信息

Tab.1 Details of paclitaxel standards

待测物化学名称	紫杉醇
分子式/分子量	$C_{47}H_{51}NO_{14}$ /853.91
供应商	中国食品药品检定研究院
批号/纯度	100382-201904/ 99.8%
盐形式/盐系数	游离态/100%
质量校正系数	99.8%
性状及理化性质	白色粉末

表 2 内标标准品详细信息

Tab.2 Details of internal standards

内标化学名称	多西他赛
分子式/分子量	$C_{43}H_{53}NO_{14}$ /807.88
供应商	中国食品药品检定研究院
批号/纯度	100666-201704/99.2%
盐形式/盐系数	游离态/100%
质量校正系数	99.2%
称重校准计算	$W' = W \times \text{质量校正系数}$
性状及理化性质	白色粉末

血管组织样品的前处理: 血管样品称重后按照组织:匀浆液=1g:20mL 的比例加入生理盐水, 经匀浆机匀浆为组织匀浆液后, 分别取 50 μ L 并加入 300 μ L 的内标工作液(100ng/mL, 乙腈, 多西他赛)。涡旋约 1min 后在 4℃、15 400g 条件下离心 10min, 取上清液进行 HPLC-MS/MS 分析。

球囊样品前处理: 将球囊样品浸润在 10mL 甲醇中, 超声 10min 后为球囊溶液。取 50 μ L 球囊溶液并加入 300 μ L 的内标工作液(100ng/mL, 乙腈, 多西他赛)。涡旋约 1min 后在 4℃、15 400g 条件下离心 5min, 取上清液进行 HPLC-MS/MS 分析。

生理盐水样品前处理: 取生理盐水样品按照 1:3 的比例稀释在甲醇中, 取稀释后样品 50 μ L 并加入 300 μ L 的内标工作液(100ng/mL, 乙腈, 多西他赛)。涡旋约 1min 后, 取混合液进行 HPLC-MS/MS 分析。

HPLC-MS/MS 仪器的主要工作参数(液相-质谱条件): 色谱柱为 ZORBAX Eclipse XDB-C18, 3.5 μ m, Agilent; 保护柱为 Security Guard Cartridges C18.4 $\times$ 2.0mm, Phenomenex; 流动相为水/甲醇; 流速为 0.45mL/min; 柱温为 40℃; 进样量为 2 μ L; 运行时间为 2.30min; 离子源为电喷雾离子源(ESI); 使用正离子模式检测; 扫描方式为多反应监测(MRM); 喷雾电压为 5500V, 雾化气为 55psi(1psi=6 894.76Pa), 辅助气为 55psi, 雾化气温度为 600℃; 紫杉醇定量离子对为 m/z (876.4 $\rightarrow$ 308.1), 内标(多西他赛)定量离子对为 m/z (830.4 $\rightarrow$ 304.3)。

3 体外植入实验结果

为了研究球囊植入过程中扩张时间对血管中药物吸收量和球囊中药物残余量的影响, 本文对球囊扩张时间分别为 30s、60s、120s、210s 和 300s 时对应的血管吸收药物(紫杉醇)量、球囊中药物残余量及生理

盐水中药物残余量均采用 HPLC-MS/MS 法进行了测试,测试结果如表 3 所示。图 3 (a)、(b) 所示为血管中药物吸收量百分比和球囊中药物残余量百分比曲线图。从得到的数据可以看出,本文使用的球囊扩张时间为 30s 时血管中药物吸收量百分比为 6.32%,

表 3 不同扩张时间下药物在血管、球囊和生理盐水中的比值

Tab.3 Drug absorbed by the vessel, remained in the balloon and remained in the saline under the different inflation times

球囊扩张时间 / s	血管中药物吸收量百分比 / %	球囊中药物残余量百分比 / %	生理盐水中药物残余量百分比 / %
30	6.32	93.39	0.29
60	8.17	91.60	0.23
120	14.63	84.79	0.63
210	15.92	83.57	0.50
300	15.83	83.88	0.29

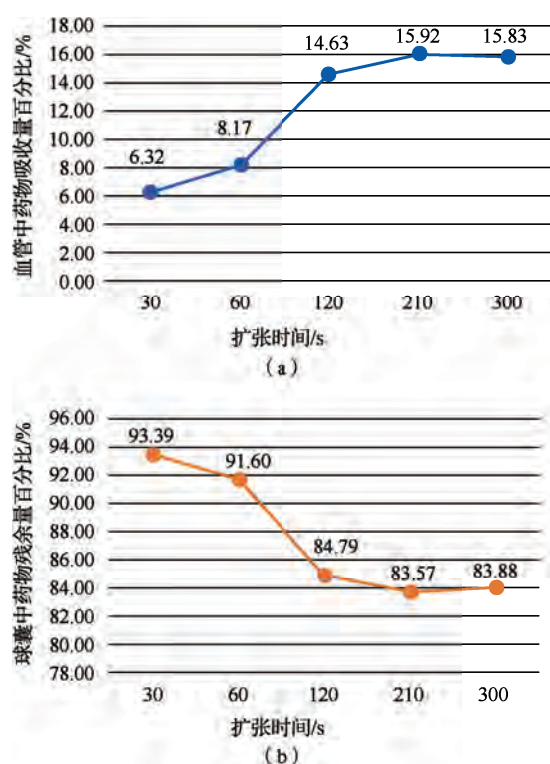


图 3 药物吸收量和残余量随扩张时间的变化曲线

Fig.3 The line charts of drug absorbed by the vessel and drug remained in the balloon under the different inflation times

(a) 血管中药物吸收量百分比随扩张时间的变化曲线;

(b) 球囊中药物残余量百分比随扩张时间的变化曲线

(a) The line of drug absorption in the vessel over inflation time;

(b) The line of drug residue in the balloon over inflation time

扩张时间为 120s 时血管中药物吸收量百分比为 14.63%, 药物吸收量有明显的增长。但继续增加扩张时间分别到 210s 和 300s 时发现, 血管中药物吸收量百分比依然维持在 15% 左右, 不再有明显的增加。相应地, 球囊中药物残余量百分比在扩张时间增加到 120s 后基本维持在 84% 左右, 不再有明显的下降。此外, 不同扩张时间下生理盐水中药物的残余量百分比没有明显的规律, 但基本维持在 1% 以内, 说明本文所使用的药物涂层球囊在体外植入过程中损失较少。

4 讨论与结论

采用药物涂层球囊治疗血管狭窄时, 血管对球囊表面药物的吸收量对治疗效果的好坏起着至关重要的作用。从本文体外实验结果可以看出, 当扩张时间在 120s 以内时, 血管对药物的吸收量随着扩张时间的增加而几乎呈线性增加。但当扩张时间达到 120s 后, 药物吸收量基本维持在 15% 左右, 不再随着扩张时间的增加而有明显的增加。对应地, 球囊中的药物残余量百分比在扩张时间增加到 120s 后基本维持在 84% 左右, 之后随着扩张时间的增加不再有明显的下降。此外, 不同扩张时间下生理盐水中药物的损失率没有明显的规律, 但基本维持在 1% 以内, 说明本文所使用的药物涂层球囊在体外植入过程中损失较少, 并且扩张时间的变化并不会显著影响药物在生理盐水中的损失量。

药物涂层球囊在临床上应用时, 在一定的扩张时间下, 血管对药物的吸收量多少会直接影响最终的治疗效果。对药物涂层球囊产品来说, 球囊单次扩张过程中血管对药物的吸收量越高, 涂层的药物利用率就越高。从这个角度看, 手术时球囊扩张时间应该尽可能长, 从而使球囊表面的药物尽可能多地转移到血管中。但是, 从临床实际来说, 由于球囊扩张过程中血管中的血液会暂时停止流动, 如果堵塞时间过长, 会增加患者发生卒中的风险, 因此球囊扩张时间增加的同时, 无疑也增加了患者因缺血时间过长而出现其他相关手术并发症的风险。结合本研究得到的实验结果, 当球囊扩张时间从 120s 增加到 210s 时, 血管中药物吸收量百分比仅增加了 1.29%, 此后继续增加扩张时间, 药物吸收量百分比几乎不再变化。这说明扩张时间达到 120s 以后, 再继续增加扩张时间并无太大意义。当然, 球囊扩张时间也不能太短, 否则转移到血管中

的药量太少,将不足以起到预期的治疗效果。因此,就本研究所使用的药物涂层球囊来说,球囊扩张时间应该控制在 120s 以内。在这个范围内具体应该选择多长的扩张时间,需要由临床医生根据患者病变血管的狭窄程度及临床经验来确定。

相比药物洗脱支架治疗血管狭窄,药物涂层球囊发展时间较短,目前对其的研究相对较少。本文虽然研究了球囊扩张时间这一变量对治疗效果的影响,但关于药物涂层球囊这一治疗方式仍然还有许多方面值得进行更深入的研究,主要有以下几个方面。

(1) 药物涂层球囊在进入人体之前需要先将其浸入生理盐水中进行活化,而活化时间的长短直接影响球囊表面药物的释放速率和释放效果,进而影响治疗结果。因此,对于活化时间与药物释放效果之间的关系需要进一步研究。

(2) 药物涂层球囊表面的涂层配方中除了药物,还有载剂,不同的载剂种类不仅会直接影响涂层的牢固度和均匀性,而且会改变涂层的结晶形貌,进而影响药物释放的难易程度及颗粒大小^[14]。可以说,载剂在很大程度上直接影响了药物涂层球囊最终的治疗效果。在目前已经上市的药物涂层球囊的涂层配方中,载剂种类繁多,但总体上可以分为两大类:亲水型载剂和疏水型载剂。亲水型载剂如碘普罗胺、虫胶、尿素等,一方面可以凭借良好的吸水性来活化药物涂层,从而使药物在球囊植入过程中快速高效地转移到血管中,另一方面还可以使涂层变得更加均匀。但这类载剂的缺点是会使药物涂层在输送过程中过早地剥落,造成大量损失,还容易剥落下较大的药物颗粒,增加下游血管堵塞的风险。疏水型载剂则可以使涂层避免在输送过程中被冲刷掉,但随之而来的弊端是此类涂层不容易吸水活化,球囊在病变部位扩张的过程中,药物向血管的转移率会比较低,并且涂层的均匀性往往比较差,这会增加球囊导管输送过程中的阻力。较为理想的载剂应该是在保证对人体无害的前提下,既可以使药物涂层在浸入血液或生理盐水中时快速吸水活化,同时又不会使药物涂层在输送过程中过早地脱落或形成过大的晶体颗粒,从而避免下游血管堵塞的风险。因此,研究和开发更合适的载剂种类对于提高药物涂层球囊治疗血管狭窄的效果非常关键。

(3) 植入药物涂层球囊后,转移到血管内膜上的

药物一方面会在球囊撤出后继续向病变血管的中外膜及沿着血管壁的轴向扩散,另一方面会随着血液的流动被冲刷下来进而被人体代谢掉。而对病变血管来说,要想使药物起到理想的抗增生效果,必须在一定时间内维持在一定浓度范围内。因此,药物涂层球囊植入完成之后,血管中的药物浓度随时间的变化规律也值得进一步深入研究。

作为一种血管狭窄类疾病的新型治疗策略,药物涂层球囊通过向病变血管中释放抗增生药物来干扰细胞分裂从而起到抑制血管狭窄的作用。相比其他治疗手段,药物涂层球囊具有药物释放均匀、无异物残留、手术并发症少等诸多优点。药物涂层球囊对血管狭窄的治疗效果如何主要取决于球囊植入过程中血管对球囊表面药物吸收量的多少。本文研究了药物涂层球囊在植入过程中,其扩张时间对血管中药物吸收量及球囊中药物残余量的影响规律,得到了球囊的扩张时间应该控制在 120s 以内的结论,为临床手术方案的确定提供了一定的参考依据。但是,本研究依然存在一些不足之处,如虽然采用了真实的血管样品,但实验是在离体的环境下植入的,与人体内真实的生理环境依然存在差异。此外,本研究中没有考虑药物涂层球囊在到达靶病变部位之前这段输送过程中的药物损失,而这一点对药物涂层球囊产品治疗效果的评价也很重要。因此,在后续的研究中还需要进一步完善实验方案,以获得更贴近临床实际的实验结果,为医生提供参考。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》概述[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(7): 582-590. The Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Annual Report on Cardiovascular Health and Diseases in China 2020[J]. Journal of Cardiovascular & Pulmonary Diseases, 2021, 19(7): 582-590.
- [2] WONG N D. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 8(5): 276-289.
- [3] 杨立, 罗日方, 雷洋, 等. 微创介入全降解血管支架和心脏瓣膜国内外研发现状与研究前沿[J]. 材料导报, 2019, 33(1): 40-47. YANG Li, LUO Rifang, LEI Yang, et al. Frontier research and development of minimally invasive and interventional fully biodegradable stent and heart valve[J]. Materials Reports, 2019, 33(1): 40-47.

- [4] 李建军. 不同材料对血管支架结构及其力学性能的影响研究[D]. 上海: 复旦大学, 2017.
- LI Jianjun. Study on the impact of different materials on the stent structure and its mechanical performance[D]. Shanghai: Fudan University, 2017.
- [5] VOGEL T R, SHINDELMAN L E, NACKMAN G B, *et al.* Efficacious use of nitinol stents in the femoral and popliteal arteries[J]. **J Vasc Surg**, 2003, 38(6): 1178-1183.
- [6] HUEB W, SOARES P R, GERSH B J, *et al.* The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results[J]. **J Am Coll Cardiol**, 2004, 43(10): 1743-1751.
- [7] MORDASINI P, WALSER A, GRALLA J, *et al.* Stent placement in the endovascular treatment of intracranial aneurysms[J]. **Swiss Med Wkly**, 2008, 138(43-44): 646-654.
- [8] BERRY D. History of cardiology: Werner Forssmann, MD[J]. **Circulation**, 2006, 113(7): 27-28.
- [9] BELENKOV I N, SAMKO A N, BATYRALIEV T A, *et al.* Coronary angioplasty: view through 30 years[J]. **Kardiologija**, 2007, 47(9): 4-14.
- [10] 陈佳慧, 王齐兵. 生物可降解镁合金冠状动脉支架的发展现状[J]. 上海医药, 2019, 40 (1): 16-20.
- CHEN Jiahui, WANG Qibing. Current status of biodegradable magnesium alloy coronary scaffolds[J]. **Shanghai Pharma**, 2019, 40(1): 16-20.
- [11] 姚子平, 杨敏, 宋莉, 等. 药物涂层球囊治疗股总动脉病变的有效性及安全性[J]. 中国介入影像与治疗学, 2020, 17 (6): 333-337.
- YAO Ziping, YANG Min, Song Li, *et al.* Efficacy and safety of drug-coated balloon for treatment of common femoral artery lesions[J]. **Chin J Interv Imaging Ther**, 2020, 17(6): 333-337.
- [12] 徐佑龙, 刘宗军. 药物洗脱球囊在血管介入治疗中的应用[J]. 心血管病学进展, 2013, 34 (3): 408-412.
- XU Youlong, LIU Zongjun. Drug-eluting Balloon in Treatment of Vascular Intervention [J]. **Adv Cardiovasc Dis**, 2013, 34(3): 408-412.
- [13] 安宣齐, 张瑞岩. 药物洗脱球囊在冠状动脉介入中的应用[J]. 国际心血管病杂志, 2012, 39 (2): 96-98, 101.
- AN Xuanqi, ZHANG Ruiyan. Use of drug-eluting balloons in coronary intervention[J]. **Int Cardiovasc Dis**, 2012, 39(2): 96-98, 101.
- [14] KAULE S, MINRATH I, STEIN F, *et al.* Correlating coating characteristics with the performance of drug-coated balloons--a comparative in vitro investigation of own established hydrogel- and ionic liquid-based coating matrices[J]. **PLoS One**, 2015, 10(3): e116080.
- [15] WOOLFORD S E, TRAN M, NGUYENPHO A, *et al.* Optimization of balloon coating process for paclitaxel coated balloons via micro-pipetting method[J]. **Int J Pharm**, 2019, 554: 312-321.
- [16] 宋精忠, 谢琦宗, 卢金华, 等. 药物涂层球囊药物释放和微粒脱落的体外评估方法[J]. 中国医疗器械杂志, 2017 (2): 65-68.
- SONG Jingzhong, XIE Qizong, LU Jinhua, *et al.* In Vitro Evaluation Method for Drug Release and Particle Release from Drug Coated Balloon[J]. **Chinese Journal of Medical Instrumentation**, 2017(2): 65-68.
- [17] ANNE S, NADINE K, STEFAN N, *et al.* In Vitro Determination of Drug Transfer from Drug-Coated Balloons[J]. **Plos One**, 2013, 8(12): e83992.