

血管中金属支架的腐蚀：是天使，还是魔鬼？

王光辉

微创优通医疗科技（上海）有限公司

一. 引言

当我们徜徉在城市的街头巷尾，也许你常常会发现一些金属的护栏（图 1）、广告牌、管道和支撑架上的锈迹。那斑斑点点的黄褐色锈迹，诉说了它在雨露风霜中的故事。

据科技日报公布，2014 年我国腐蚀损失的总成本约为 2.1 万亿元,占当年国内生产总值（GDP）的 3.34%。似乎在普罗大众的内心里，金属的腐蚀大约就是我们走过青春年少，脸上猛然出现的黄褐斑。那是美丽的杀手，是老去的岁月，是心中的彷徨，注定是一幅魔鬼的画像。

那么，对医疗器械中风险等级最高、患者众多的血管支架而言，金属的腐蚀到底是天使，还是魔鬼？



图 1 生活中常见的锈迹斑斑的金属护栏

二. 血管支架技术简介

二千年前，中国的医学巨著《黄帝内经》一书便首次提出“心主身之血脉”，血液在血管中“流行不止，环周不休”的经典论断。1628 年，英国科学家威廉哈维（William Harvey）基于解剖实验，发表《De Motu Cordis》（备注：心与血的运动），科学而又系统地描述了心脏推动血液在人体内的循环。1661 年，意大利

的解剖学家马尔比基（Malpighi）发现了动脉与静脉之间的毛细血管，从而完善了哈维的血液循环学说。至此，对人体中的血液循环系统的认知，仿佛月夜花烛之下，刘郎轻轻地抚下萧娘的盖头，那种心血管医学之美由远及近、由模糊到清晰、由神话走进科学，顿时生动了起来。

当血管保持通畅时，血液就能畅通无阻地把氧气和营养物质运输到五脏六腑，人体的各种机能就能得到保障，可常常事与愿违。因为先天的基因问题，后天的不良生活习惯和人口的老龄化，大大小小的血管常常会有狭窄甚至阻塞的风险。如此可能出现各种各样的临床疾病，如冠心病，主动脉瓣狭窄，脑动脉粥样硬化和动脉瘤，外周血管闭塞和狭窄等。

当血管狭窄或者阻塞了，我们是否只能喟叹“枯木逢春犹再发，人无两度再少年”？显然不是！血管支架（如图 2、3）技术和瓣膜（如图 4）[1]技术能够将狭窄或者阻塞的血管或者瓣膜撑开，建立有效的血流通路，从而“野火烧不尽，春风吹又生”。

血管支架常用的金属材料有奥氏体不锈钢，如 304SS、316SS、316L、316LV、316LVM 等；钴铬合金，如 L605（Co-20Cr-15W-10Ni,wt%），MP35N（35Co-35Cr-20Ni-10Mo-Ti,wt%），Elgiloy（40Co-20Cr-15Ni-6Mo-Fe,wt%）等[2]；钛镍形状记忆合金 Nitinol（Ti-50.8at%Ni）。[2]这些金属材料不仅要求有优良的力学性能，还要求有优异的耐腐蚀性能和生物相容性[3]。

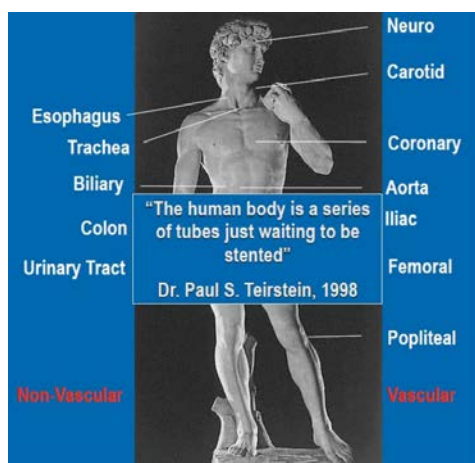


图 2 人体血管中支架技术的覆盖范围

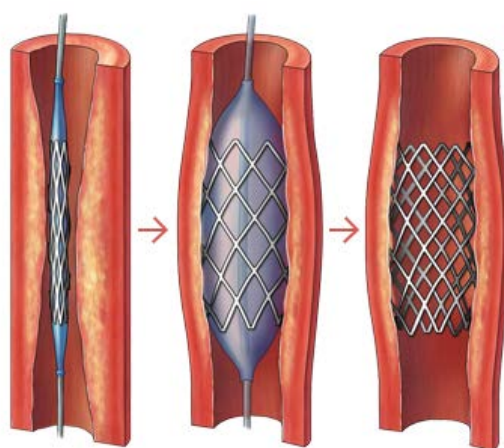


图 3 冠脉支架技术示意图

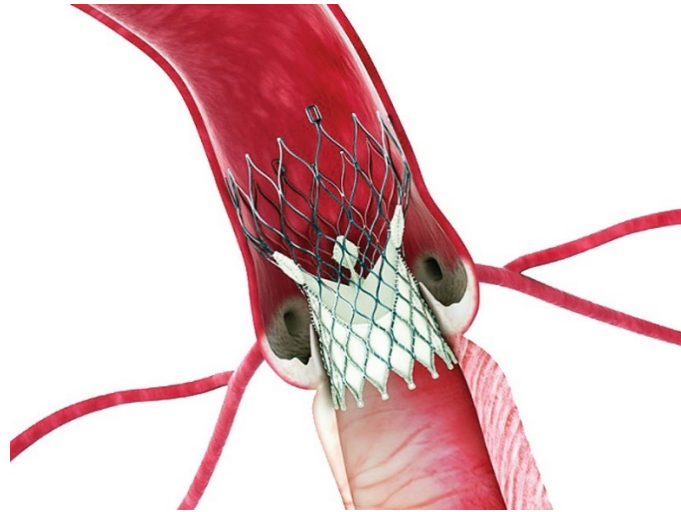


图 4 人工心脏主动脉瓣膜技术示意图[1]

三. 血管支架的腐蚀，是魔鬼吗？

那么，这神奇的支架技术，与金属的腐蚀有什么关系呢？

在人体中的支架对腐蚀的要求，主要取决于其植入位置、预期用途和作用机理。以冠脉金属裸支架（图 3）为例，当金属支架（如不锈钢、钴铬合金、Nitinol）和血液直接接触时，血液和金属界面之间将产生一系列复杂的生物和化学反应，可能诱发血栓和再狭窄的形成，也可能造成金属材料的离子释放和腐蚀。

由于支架在血管中植入，会在金属和血液的界面产生一个双电层。顾名思义，双电层是在金属和血液的界面因为电荷属性和分布的差异形成的一个化学电容（如图 5）。这是一个体系 Gibbs 自由能下降的过程，所以是自动发生的。金属原子在溶液（血液）的离子化作用下失去电子形成金属离子，扩散到靠近金属和血液的两相界面的溶液侧，产生正电荷富集；而自由电子遗留在金属中，在两相界面的金属侧产生负电荷富集。

将这个抽象过程类比为跳水运动。假设跳台为金属支架，跳台上的运动员为一开始为跳台上的金属原子，她离开跳台入水的过程相当于离子化。如图 6，中国女子跳水比赛开始，运动员离开跳台后，由高处滑落到低处，重力势能下降，这是一个自发的过程。当运动员接近水面而没有入水时，在水和空气的两相界面，一侧是运动员本人，一侧是运动员的影子，这是“身”和“影”的镜像和分离，如同双电层的两侧，分别排列着原本同属于一个金属原子的金属离子和价电子。一个原子发生离子化，犹如女子单人跳水；两个原子离子化，犹如女子双人跳水，以

此类推，产生大量金属原子的离子化和溶解。

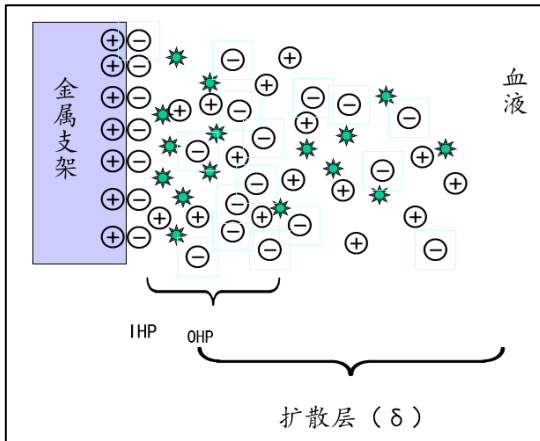


图 5 金属支架和血液界面产生的双电层示意图

图 6 中国女子双人跳水

当在双电层中，金属离子少量溶出时，则表现出金属离子的释放效应，可能产生细胞毒性、遗传毒性、致敏和致癌等问题。当双电层中金属离子大量溶出，并产生重量或者尺寸上的变化时，则发生了金属的腐蚀。如果腐蚀在金属支架的整个表面均匀进行，则称为均匀腐蚀；如果腐蚀在金属支架的局部表面进行，则称为局部腐蚀，通常有点蚀、缝隙腐蚀、腐蚀疲劳和应力腐蚀、磨损腐蚀、电偶腐蚀等。腐蚀不仅会产生显著的离子释放问题，还会造成支架结构的破坏和力学性能的损失，导致整个产品功能的丧失。可见，腐蚀造成的临床风险不容忽视[3]。

图 7 为 Nitinol 丝因点蚀造成断裂的 SEM 照片，坑坑点点尽显魔鬼的模样。

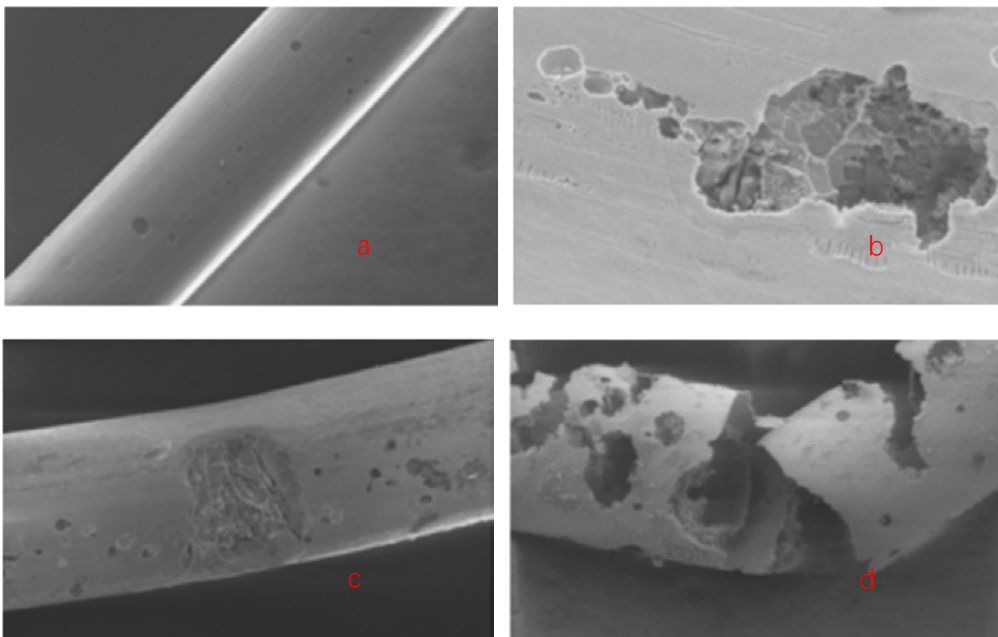


图 7 Nitinol 丝因为发生点蚀造成的断裂的 SEM 形貌

在医用支架金属材料中，还有一个特别的需要注意的现象是：高力学强度和高耐腐蚀性之间的平衡。为什么呢？

因为支架材料的强度越高，首先可以让植入血管的支架尽可能的小，排异反应轻，如造成再狭窄的临床风险显著降低，这就是钴铬合金冠脉支架相对于不锈钢支架的重要进步之一；其次，力学性能增加，支架的尺寸可以更小，能够进入更细的血管和更狭窄的区域，临床的适用范围大大增加；第三，产品的尺寸规格更小，在输送系统中通过血管输送时更顺滑，对血管内壁的损伤更小，并发症更少。

医用金属材料常常通过冷加工（即低温的塑性变形）来提高金属材料的力学性能。然而，高密度的冷加工缺陷在参与形成表面耐腐蚀的氧化膜的过程中，常常会造成氧化膜中的缺陷也会明显增加，其介电效应下降，耐腐蚀性能显著下降。对此，常用循环动电位极化、氧化膜的再钝化时间和电流等进行金属支架的耐腐蚀评价和研究。

如何将腐蚀的恶魔牢牢控制在手掌之中，保证高强度医用金属支架材料的耐腐蚀性能呢？

我们常常有三大法宝：首先是成分设计，医用金属材料（如不锈钢，钴基合金等）的成分中常常 Cr、Ni、Mo 含量高，或者使用耐腐蚀性能优良的钛合金；其次，使用先进的真空熔炼技术，如真空电弧重熔 VAR、真空感应熔炼 VIM 或者真空电子束重熔 EBR 等，显著提高金属材料的纯度，除了优化疲劳性能之外，也显著的减少了因为夹杂物带来的腐蚀敏感性；第三，通过电化学抛光、涂层技术等，在支架表面形成高耐腐蚀的保护膜/层。此外，新一代的支架技术也常常采用药物涂层有效地减少因为金属和血液界面反应带来的临床使用风险。

荀子在劝学篇说“骐骥一跃，不能十步。驽马十驾，功在不舍”，完全可以形容血管支架金属材料耐腐蚀性能优化的历程，科技进步大抵如此。

四. 血管支架的腐蚀，是天使的雏形吗？

虽然医用金属材料的耐腐蚀性能大大提高，长期植入，腐蚀风险越来越小，但是当患者人群基数足够大时，其远期的风险也不容小觑。以冠脉支架为例，如长期金属离子释放带来的免疫反应和生物毒性；支架再小也算异物，少数人群的排异反应还是比较明显，以及因此造成的远期再狭窄。这些临床上的痛点，驱使

着医疗器械开发人员不断探索新的技术。

汉初的张良，在辅助刘邦肃清四海，统一天下之后，“事了拂衣去，深藏身与名”。这既保全了自己的身与名，也远离了统一天下之后权力再分配造成的不良后果。深为后世所叹赏！而可降解的支架与之异曲同工。

美国雅培 Abbott 公司的 Absorb 由聚乳酸 PLA 制成，其初级降解产物为乳酸，乳酸为人体正常代谢的副产物，通过柠檬酸循环，乳酸可进一步降解为 CO_2 和 H_2O 。ABSORB 可降解支架在 2010 年获得了欧洲的 CE 认证，在 2015 年 ABSORB-III 研究结果出炉后 FDA 批准其在美国使用。一时之间，声名大噪，“洛阳纸贵”。

可惜好景不长，因为 Absorb 存在自身缺陷，比如支架梁厚度较大、降解速度慢、机械强度低、降解产物酸性诱发局部炎症反应等问题，在 2017 年的 1845 名患者的随机对照试验中，Absorb 组的支架内血栓风险为 3.5%，远大于 CoCr-EES（钴铬合金支架+依维莫司药物涂层，代表作是 Xience）组的 0.9%。同年，Absorb 被撤出市场。

当远处烟花照亮了夜空，人们看到了眼前的繁花似锦。即使消散和冷寂，也挡不住人们对未来美好的憧憬，再次点燃烟花的冲动，探索远方的步伐。针对高分子材料力学和降解方面问题，研究人员除了进一步改良高分子材料，也在不断开拓优良的金属材料。

目前在研的血管用可降解金属支架，有镁合金、锌合金和铁合金支架。其主要的合金元素均为人体中必须的微量元素，腐蚀产物可以被人体安全吸收和代谢。基本的治疗原理是将狭窄或者阻塞的血管撑开，血管在支架支撑应力的作用下发生形态二次塑造，形成敞开的血流通量。在完成结构重塑一定时间后，金属支架在血液中总体上产生均匀腐蚀，主体结构发生溶解、减薄和消散，剩下的微纳米级金属颗粒被巨噬细胞吞噬，代谢出体外。由于金属材料强度高，产品可以做到更小的规格，再狭窄的风险相对更小。但是其难点在于金属支架降解行为和速率的调控，基本原理是金属材料的均匀和局部腐蚀。

从力学性能和腐蚀降解平衡的角度对比，镁合金支架能在 6 个月内完成降解，降解过快，可能在血管形态完全重塑之前失去有效的力学支撑；锌合金的腐蚀速率为 0.02mm/y，18-24 个月可降解，降解时间基本合理，植入后在血管结构重塑

之前能提供有效的力学支撑；铁合金的腐蚀速率为 0.01mm/y，降解周期大于 36 周，降解缓慢，大量的腐蚀产物排斥相邻细胞和生物基质，代谢速率不及预期。未来还需要从材料学入手，对合金的成分和相组成、支架结构设计、药物涂层和生产工艺等进行改进，使之降解速率安全和可控[4]。

综上所述，金属可降解支架的降解原理是腐蚀，有着天使的雏形。但是难点依然明显，便是腐蚀动力学的调控，一旦不慎，天使可能变魔鬼。

五. 腐蚀中的多棱镜效应

多年的腐蚀研究经验告诉我，腐蚀不是魔鬼，也不是天使。它是一束自然光，而我们是哪个手持棱镜的观察者。

透过腐蚀的痕迹，我们既要看到腐蚀造成的严重的经济损失，积极开展材料设计上的优化，材料加工上的改进，失效分析上的溯源[5]；也要看到腐蚀原理和技术在其应用上的显著优点，如“弃车保帅”的阴极保护技术，或者“功成身退”的医用金属可降解支架；甚至在中国上下五千年间的青铜文物上，虽然我们不希望它因为发生腐蚀而毁灭，但正是那略有锈迹又不失全貌的样子，彰显着中华民族厚重的历史文化和民族智慧。

让我们手持多棱镜，一起来发现腐蚀的光影之美吧。那赤橙黄绿青蓝紫，是科技之光，行为之光，智慧之光。

参考文献

- [1] <https://www.hartfunctieplatform.nl/wp-content/uploads/2019/03/TAVR.jpg>
- [2] T.Hanawa. Overview of metals and applications[M]Metals for Biomedical Devices (Second Edition), 2019.
- [3] Dieter Stoeckel, Alan Pelton, Tom Duerig. Self-expanding nitinol stents: material and design considerations[J]European Radiology, 2004, 14 (2): pp 292–301.
- [4] 第七届全国介入医学工程大会暨第二届全国心血管材料大会会议资料.中国杭州.
- [5] 王光辉. 异种金属焊接接头的应力腐蚀开裂和寿命评估[J]全面腐蚀控制. 2017, 31 (5) :24-31.

作者简介：王光辉，男，高级研发经理，1987年生，硕士，致力于介入医疗器械、核电主设备用金属材料的优化与老化机理研究、失效分析和寿命评估，上海市腐蚀科学技术学会会员。E-mail: wanggh2010sh@163.com