



载西罗莫司聚己内酯导电可吸收编织密网支架的制备与体外性能评价

胡秀俊, 娄艳贞, 吴朕煜, 江国华
(浙江理工大学材料科学与工程学院, 杭州 310018)

摘要: 针对现有可降解血管支架在功能调控方面仍以被动作用为主的问题,运用熔融近场直写(MEW)技术,以聚己内酯(PCL)为基底材料、西罗莫司(RAPA)为药物组分,通过原位沉积聚吡咯(PPy),制备了具有可降解性、导电性和药物缓释功能的 PCL/RAPA/PPy 编织支架,对支架的形貌结构、力学性能、导电性能、体外降解与释药行为、血液相容性、细胞响应及电学刺激效应进行了分析,并结合 COMSOL 仿真分析其在血管环境中的电信号响应特性。结果表明:在所选的 RAPA 负载范围内,PCL/RAPA/PPy 编织支架在保持整体柔性的同时其力学性能得到了提高,最大拉伸载荷从约 6.5 N 提升到了约 9.2 N;PPy 涂层的加入使支架表面形成连续的导电网络,支架的导电性显著提高;PCL/RAPA/PPy 编织支架的溶血率低于 5%,未观察到明显的细胞毒性,并在 PBS 环境中表现出缓慢降解特性,12 周后仍保持 90% 以上质量;PCL/RAPA/PPy 编织支架约 20 d 进入相对稳定的药物缓释阶段,可在 28 d 内持续抑制大鼠主动脉平滑肌细胞迁移,大鼠主动脉内皮细胞在电刺激条件下仍能保持良好的铺展,且未出现显著的生长抑制;在交变磁场下 PCL/RAPA/PPy 编织支架具有产生感应电信号的可能性。该研究有望为可降解导电支架在血管再生领域的后续研究提供实验依据与理论参考。

关键词: 血管支架;熔融近场直写;聚吡咯;西罗莫司;电刺激;药物缓释

中图分类号: R318.08

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851(2026)09-0648-12

引文格式: 胡秀俊, 娄艳贞, 吴朕煜, 等. 载西罗莫司聚己内酯导电可吸收编织密网支架的制备与体外性能评价[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2026, 55(5): 648-659.

Reference Format: HU Xiujun, LOU Yanzhen, WU Zhenyu, et al. Preparation and *in vitro* performance evaluation of sirolimus-carrying polycaprolactone conductive and absorbable woven mesh scaffolds[J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2026, 55(5): 648-659.

Preparation and *in vitro* performance evaluation of sirolimus-carrying polycaprolactone conductive and absorbable woven mesh scaffolds

HU Xiujun, LOU Yanzhen, WU Zhenyu, JIANG Guohua

(School of Materials Science & Engineering, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Biodegradable vascular scaffolds have attracted extensive attention, yet most reported systems still mainly rely on passive regulation after implantation. In this study, a conductive biodegradable scaffold with drug-release capability was prepared by melt electrowriting (MEW). Polycaprolactone (PCL) was used as the matrix material, sirolimus (RAPA) served as the drug component, and polypyrrole (PPy) was introduced by *in situ* deposition to construct a PCL/RAPA/PPy conductive scaffold. The results showed that, within the selected RAPA loading range, the scaffold preserved good flexibility while its mechanical performance was improved. The maximum tensile load increased from about 6.5 N to around 9.2 N. After PPy deposition, a continuous conductive network formed on the scaffold surface, resulting in enhanced electrical conductivity. *In vitro* evaluation

收稿日期: 2025-12-24 网络出版日期: 2026-04-30

作者简介: 胡秀俊(2001—),男,浙江湖州人,硕士研究生,主要从事生物医用材料方面的研究。

通信作者: 江国华, E-mail: ghjiang_cn@zstu.edu.cn

demonstrated that the hemolysis rate was below 5%, and no obvious cytotoxicity was observed. The scaffold also showed slow degradation behavior in PBS, retaining more than 90% of its original mass after 12 weeks. Drug-release tests further indicated that the scaffold entered a relatively stable release stage after approximately 20 days, allowing sustained inhibition of smooth muscle cell migration over a certain period. In addition, endothelial cells (RAECs) maintained good spreading under electrical stimulation, without obvious inhibition of cell growth. COMSOL simulation suggested that the scaffold had the potential to generate induced electrical signals under an alternating magnetic field. These findings provide experimental support for the further development of biodegradable conductive vascular scaffolds.

Key words: vascular scaffold; melt electrowriting; polypyrrole; sirolimus; electrical stimulation; drug release

0 引 言

动脉粥样硬化相关疾病是造成残疾与死亡情况的主要原因之一^[1]。这类疾病的发展通常伴随动脉内膜增厚、血管重塑及管腔狭窄等病理改变,传统的金属支架(Bare-metal stent, BMS)可通过机械支撑作用恢复血管通畅,但长时间植入容易诱发增生、慢性炎症反应以及因支架残留而导致的血管功能障碍^[2-3]。

药物洗脱支架(DES)借助局部缓释抗增殖药物(如西罗莫司(RAPA)),在降低血管再狭窄风险方面起到了关键作用^[4-5],然而,其不可降解的金属结构以及高分子涂层,在长期植入后依旧有可能引发晚期血栓和局部炎症反应,对其临床长期应用造成了一定限制^[6-7]。在此背景下,生物可降解支架(Bioresorbable scaffold, BRS)被认为是传统支架的潜在替代方案;该类支架在完成支撑功能后能够逐渐降解并被机体吸收,有利于减少慢性炎症反应,并促进血管恢复自然弹性^[8-9]。然而,当前多数可降解血管支架体系主要还是依靠机械支撑和药物洗脱等被动机制,对于血管局部生理微环境的主动调控能力比较有限^[10]。在实际应用中,BRS在抑制血管平滑肌细胞异常增殖的同时,往往难以兼顾内皮细胞功能的维持与修复^[11-13]。聚己内酯(Polycaprolactone, PCL)作为一种典型的可降解高分子材料,具有良好的生物相容性和可加工性,已经广泛应用于组织工程及可吸收支架的制备中^[14-15]。研究表明,适度的电刺激可在一定程度上对血管相关细胞的黏附、迁移以及功能表达具有潜在的调控优势^[16]。因此,将导电功能引入到可降解支架体系当中,使其拥有一定的电响应以及电刺激传递能力,有望突破传统支架主要依赖力学支撑和药物释放的限制,实现对局部细胞行为的调控^[17-18]。然而,虽然导电可降解支架已在神经组织工程等领域得到探

索,但其与药物洗脱策略在血管支架体系中的系统整合仍相对不足^[19-20]。

基于上述问题,本文构建了一种载西罗莫司的可降解导电聚己内酯编织密网支架,通过引入导电聚合物赋予支架电响应特性,并结合药物缓释功能,对其结构特征、力学性能、电学行为及体外细胞响应进行了研究,旨在为可降解血管支架的功能化设计提供新的研究思路。

1 实验部分

1.1 实验材料

聚己内酯(PCL,分子量约 45000)、三氯化铁六水合物($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$,纯度 99%)、二氯甲烷(DCM,纯度 $\geq 99.9\%$)、乙醇(无水,纯度 $\geq 99.5\%$)均购自上海麦克林生化科技股份有限公司;西罗莫司(RAPA, $\geq 98\%$)、吡咯(Py,纯度 99%)均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;细胞培养基(α -MEM)、胰酶细胞消化液(质量体积分数 0.25%)、胎牛血清(优级)均购自赛默飞世尔科技公司;四甲基偶氮唑蓝(MTT,质量浓度 5 mg/mL)、Calcein/PI 细胞活性和细胞毒性测试试剂盒、多聚甲醛固定液(PFA,质量分数 4%)均购自上海碧云天生物技术有限公司;磷酸盐缓冲溶液(PBS)购自北京兰杰柯科技有限公司;脱纤维羊血购自南京全隆生物科技有限公司;小鼠成纤维细胞(L929)购自上海细胞库;永生化大鼠主动脉平滑肌细胞(I RASMCs)和永生化大鼠主动脉内皮细胞(I RAECs)购自苏州海星生物科技有限公司。

1.2 制备方法

1.2.1 PCL/RAPA 复合材料制备

称取 1 g PCL 颗粒,分别加入质量分数为 0.1%、0.5% 和 1.0% RAPA 溶解于 10 mL 的 DCM 溶液中,在磁力搅拌下充分混合,使 RAPA 均匀分散于 PCL 基体中;将混合液倒入玻璃皿中,置

于通风条件下静置挥发,再经真空干燥 24 h,获得 PCL/RAPA 复合材料,记为 PCA。

1.2.2 熔融近场直写技术打印支架

将干燥后的 PCA 粉末置于熔融近场直写技术(Melt electrowriting, MEW)系统的加热料筒,为保证 PCL 可充分熔融,同时防止 RAPA 出现热降解情况,料筒的温度被控制在 $(70 \pm 5)^\circ\text{C}$;在打印过程中,设定喷射电压为 3~4 kV,选用 25 G 不锈钢打印针头,喷嘴和收集板之间的距离控制为 2.5 mm;调节喷嘴的运动路径及平台的移动速度,实现纤维的连续沉积,构建结构规则的三维编织网络;打印结束后得到直径约 3 mm、长度约 25 mm 的 PCA 支架,将其放置在真空干燥箱进行处理,以去除残留溶剂,MEW 打印支架的流程如图 1 所示。

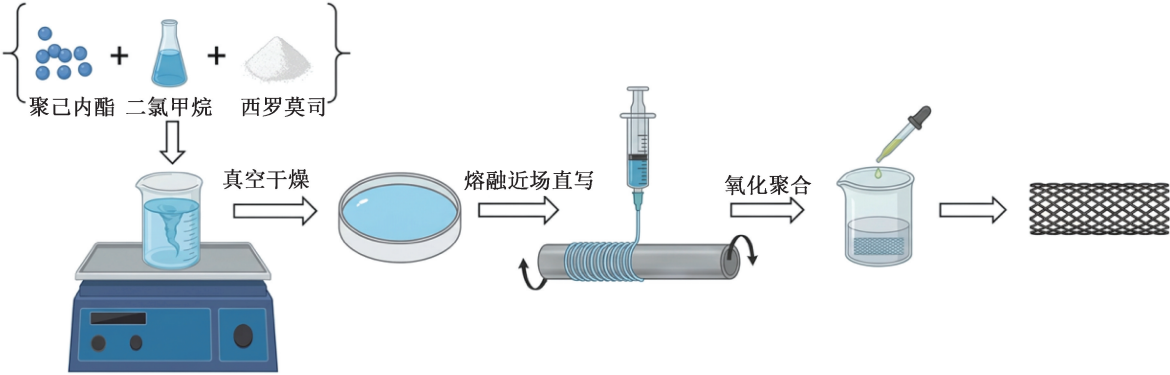


图 1 熔融近场直写制备载西罗莫司聚己内酯导电可吸收编织密网支架示意图

1.3 表征方法

1.3.1 形貌表征

采用扫描电子显微镜(Ultra 55 FE-SEM, 德国 Carl Zeiss SMT 公司)观察支架的微观结构。将 PCL、PCA 和 PPR 支架切割后固定于导电胶上,并在离子溅射仪中以 40 mA 电流镀金约 40 s,以提高表面导电性;SEM 在 3 kV 加速电压下采集图像,并利用 ImageJ 软件对随机视野内的纤维直径进行测量。

1.3.2 化学结构分析

采用傅里叶变换红外光谱仪(FT-IR, Nicolet iS50, 美国 Thermo Electron Scientific 公司)在 ATR 模式下对 PCL、PCA、PCY 和 PPR 支架的化学结构进行分析。光谱扫描范围设定为 $4000\sim500\text{ cm}^{-1}$,分辨率为 4 cm^{-1} ,扫描 32 次。对光谱进行基线校正后,重点比较 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}-\text{N}$ 等特征吸收位置的变化,以判断 RAPA 的成功负载及 PPy 涂层的形成情况。

1.3.3 力学性能测试

采用万能材料试验机(Instron 5943, 美国

1.2.3 PPy 原位沉积

将制备好的 PCA 支架经 4°C 预冷后浸入含有 0.25 mol/L 吡咯单体和 $0.5\text{ mol/L FeCl}_3\cdot6\text{H}_2\text{O}$ 的水/乙醇(体积比 1:1)混合液中,在 $\text{FeCl}_3\cdot6\text{H}_2\text{O}$ 作用下吡咯发生化学氧化聚合,在支架表面原位沉积聚吡咯(PPy);反应结束后,用去离子水反复冲洗支架,直至洗去残余 Fe^{3+} 离子;处理后的支架经超纯水冲洗并真空干燥,得到 PCL/RAPA/PPy 支架,记为 PPR。

1.2.4 对照样品制备

为设置对照组,采用相同打印参数打印 PCL 支架,记为 PCL 组,依照上述同样的方法原位沉积 PPy,反应后用去离子水反复冲洗并真空干燥,得到 PCL/PPy 支架,记为 PCY。

Instron 公司)在室温下对直径 3 mm 的 PCL、PCA 和 PPR 支架的循环压缩性能与拉伸性能进行测试。循环压缩测试在 50%应变下进行 50 次循环加载和卸载,记录应力-应变曲线,计算能量损失比及应变恢复率,评估材料的抗疲劳性能及结构稳定性;拉伸测试通过记录支架的载荷-应变曲线,评估其拉伸承载能力及延展性。

1.3.4 血液相容性评价

采用溶血试验评估 PCL、PCA、PCY 和 PPR 支架的血液相容性,支架经灭菌后于 PBS 中浸提 24 h,取浸提液与洗涤后的脱纤维羊红细胞悬液混合,于 37°C 条件下孵育 3 h 后离心取上清,并在 545 nm 处测定吸光度。以蒸馏水作为阳性对照, PBS 作为阴性对照,计算溶血率以评价支架的血液安全性。

1.3.5 降解性能测试

采用天平称量 PCL、PCA 和 PPR 支架的初始质量(M_0),随后将各支架置于 pH 值 7.4 的 PBS 溶液中,在 37°C 的条件下于恒温摇床中低速振荡。分别于浸泡后第 1、4、8、12 周取出样品,用去离子水冲

洗以去除表面残留的盐分,之后放置到真空干燥箱中进行干燥,记录下残余质量(M_t)。通过质量保持率对材料在体外条件下的降解行为进行评估,计算公式如下:

$$W/\% = \frac{M_t}{M_0} \times 100 \quad (1)$$

其中: W 为质量保持率, $\%$; M_0 为支架初始质量,g; M_t 为第 t 个时间点支架的残余质量,g。

1.3.6 药物释放行为

将负载 RAPA 的 PCA 和 PPR 支架置入 3500 Da 的透析袋中,加入 PBS/乙醇(体积比 4:1)作为释放介质,在 37 °C 条件下于摇床中进行体外释放实验。每隔 7 d 取样一次,同时补充等体积的新鲜释放介质来保持体积恒定。采用紫外-可见分光光度计(UV-Vis, U3900H, 日本 Hitachi 公司)在 278 nm 处测定样品吸光度,并结合预先建立的标准曲线计算药物的累积释放量,绘制相应的释放行为曲线。

1.3.7 电磁响应模拟

采用 COMSOL Multiphysics 软件建立三维电磁耦合模型,对导电 PPR 支架在交变磁场作用下的电响应行为进行分析。首先建立空气域、螺旋线圈及 PPR 支架的三维几何模型,其中螺旋线圈作为磁场激励源,PPR 支架等效为具有一定电导率的均一导电实体,并固定在线圈中心轴线下 20 mm 处。模型中空气域材料设为空气,线圈材料设为铜,支架材料参数中输入其等效电导率。在线圈两端施加幅值为 ± 10 V、频率为 448 kHz 的交流电压激励,以产生周期变化磁场;模型外边界设置为磁绝缘条件。网格划分时,对线圈及支架邻近区域进行局部加密,其余区域采用自由四面体网格。仿真采用频域求解方法,其中电流密度与电场强度满足欧姆定律:

$$\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E} \quad (2)$$

其中: $\mathbf{J}$ 为电流密度; σ 为材料电导率; $\mathbf{E}$ 为电场强度。在交变磁场作用下,穿过支架导电结构的磁通量随时间发生变化,从而依据法拉第电磁感应定律在支架内部产生感应电动势:

$$\epsilon = - \frac{d\Phi_B}{dt} \quad (3)$$

其中: ϵ 为感应电动势; Φ_B 为磁通量。通过该模型计算支架周围的磁感应强度分布以及支架的感应电压和感应电流变化,用于评估导电支架在交变磁场中的电响应能力。

1.3.8 细胞活死染色

通过活死染色实验评估 PCL、PCA、PCY 和

PPR 支架对 L929 细胞的影响,将 L929 细胞以 5×10^4 个/mL 的密度接种于培养皿中,培养 24 h 后更换为 PCL、PCA、PCY 和 PPR 支架浸提液,继续培养 24 h, PBS 清洗后加入 Calcein-AM/PI 混合染液孵育 20 min,激光共聚焦显微镜采集荧光图像,并通过 ImageJ 软件计算活细胞比例。

1.3.9 细胞毒性检测

将 L929 细胞以 5×10^4 个/mL 的密度接种于 96 孔板中,培养 24 h 后更换为 PCL、PCA、PCY 和 PPR 支架浸提液,继续培养 24 h。每孔加入 MTT 溶液孵育 4 h,弃去培养液后加入 DMSO 溶解晶体,于 490 nm 读取吸光度(OD 值),并按式(4)计算细胞存活率:

$$X/\% = \frac{OD_2 - OD_1}{OD_1 - OD_0} \times 100 \quad (4)$$

其中: X 为细胞存活率, $\%$; OD_0 为不含细胞和材料的空白对照组的吸光度值; OD_1 为仅含有细胞的对照组的吸光度值; OD_2 为含有细胞和材料的实验组的吸光度值。

1.3.10 抑制大鼠主动脉平滑肌细胞增殖迁移评价

通过细胞划痕试验分析不同浸提天数的 PPR 支架对主动脉平滑肌细胞(RASMCs)迁移的影响。将 RASMCs 以 5×10^4 个/mL 的密度接种于 6 孔板中,培养至细胞汇合度超过 90% 时,用无菌枪头在细胞单层上划痕,并用 PBS 冲洗去除脱落细胞;分别加入经细胞培养基浸提 3、7、14、21 d 和 28 d 的支架浸提液作为处理组,同时设置纯培养基为空白对照组。各组细胞在 37 °C、5% CO_2 条件下继续培养,并分别于划痕后即刻和继续培养 24 h 后使用倒置显微镜拍摄划痕区域,记录细胞迁移情况;利用 ImageJ 软件对划痕区域进行定量分析,计算划痕闭合率,评价 PPR 支架在不同浸提时间下对 RASMCs 细胞迁移的抑制作用。

1.3.11 大鼠主动脉内皮细胞电刺激铺展与形态评价

为剖析 PPR 支架在电刺激情形下对大鼠主动脉内皮细胞(RAECs)状态所产生的影响,将 RAECs 接种到共聚焦专用玻底培养皿中,细胞密度约为 5×10^4 个/mL,放置在 37 °C、5% CO_2 的条件下进行培养,直至细胞贴壁并形成均匀单层,之后把经过灭菌处理的 PPR 支架轻轻放进培养皿内,让其和细胞处于相同的培养环境;电刺激持续 3 d,每天在相同的时间窗口分别施加 0、10、30 min 和 60 min (其余时间按照常规进行培养),3 d 后开展荧光染色与成像分析,在共聚焦显微镜下观察细胞的形态、

铺展以及骨架结构,借助图像分析评估电刺激对内皮细胞的影响。

1.3.12 统计学分析

使用 Origin Paired Comparison Plot 分析组间显著性差异。*n. s.* 表示无显著性差异, $P>0.05$ (不着重标出); * 表示存在显著差异, $P<0.05$; ** 表示存在高度显著差异, $P<0.01$; *** 表示存在极高度显著性差异, $P<0.001$ 。

2 结果与讨论

2.1 形貌表征分析

图 2 为 PCL、PCA 和 PPR 支架的整体及表面形貌图,MEW 打印所得结构呈规则网格状,纤维分布均匀、层间堆叠清晰,表明打印过程具有良好的可控性。由图 2(a)可见:PCL 支架整体结构规整,10 层叠加的网格状构型清晰可辨,层间排列均匀,体现出熔融近场直写工艺在宏观尺度上具有良好的可控性;纤维之间排列紧密、间距一致,层间堆叠关系清晰,表明打印过程稳定、成型一致性较高。图 2(b)为 PCL 支架在较大视野下的光学显微镜图,可观察到该支架网格结构清晰,纤维走向一致,纤维表面较为光滑,无明显孔洞或颗粒,表明纯 PCL 材料在打印条件下能够形成致密且均

匀的表面,适合作为基体材料提供基本的力学支撑。图 2(c)为负载 RAPA 后的 PCA 支架,可以看出其整体的结构形态与 PCL 基体相比没有明显的改变,在光学显微镜图中,纤维框架的尺寸、交叉角度以及周期性均保持一致;SEM 观察结果表明纤维表面依旧平整,未出现明显的药物析出晶体或者表面粗糙化的现象,说明 RAPA 在打印以及固化过程中较好地分散在了 PCL 基体当中,表明在相同参数下 RAPA 的引入没有改变支架的纤维结构。图 2(d)是经过 PPy 涂层处理后的 PPR 支架,在光学显微镜下可以看到,PPR 的网格结构依然保持完整,但支架表面颜色明显加深,这是 PPy 导电层典型的视觉特征;在其 SEM 图像中,支架表面出现了均匀分布的微小颗粒或者粗糙纹理,表明 PPy 已成功沉积在支架表面并形成连续涂覆层,跟前述光滑的 PCL 和 PCA 表面形成了十分突出的对比,这种粗糙化表面为后续电导率的提升提供了结构基础。

综上所述,PCL 及 PCA 支架都保持着光滑致密的纤维表面,PPR 组经过 PPy 涂层处理之后表面形貌出现了变化,表明导电层成功构建;同时各个支架宏观结构完整,层次清晰,表现出了良好的打印稳定性与形貌一致性。

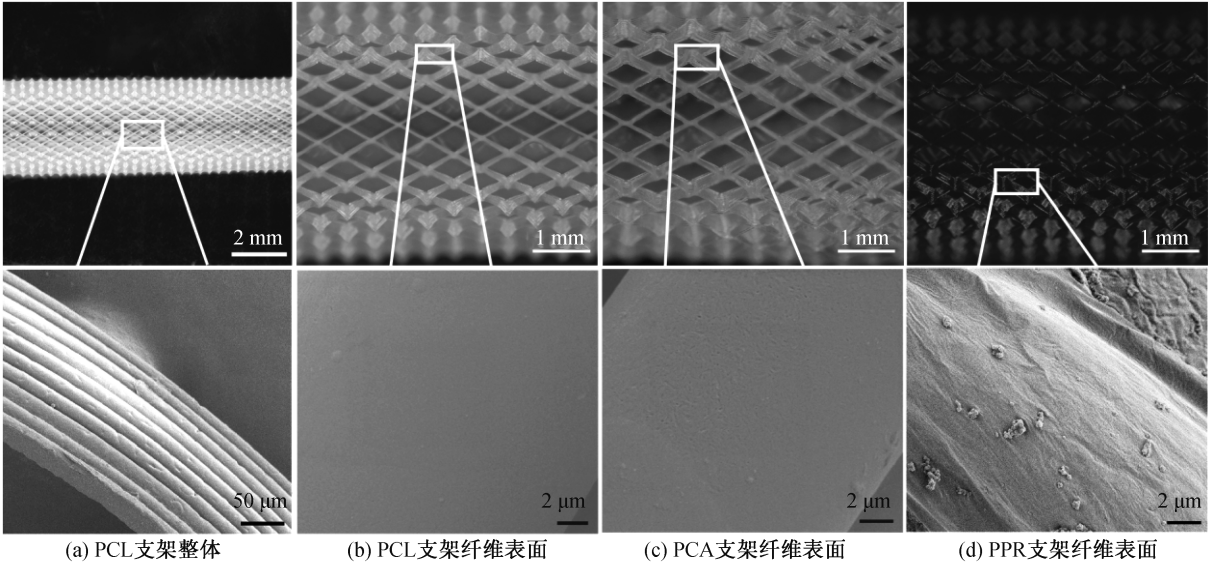


图 2 PCL、PCA 和 PPR 支架的整体及表面形貌图

2.2 力学性能分析

2.2.1 循环压缩性能分析

为了模拟支架在植入后所承受的力学环境,针对各材料开展了 50 次循环压缩测试,结果见图 3。从图 3 可见:不同的支架在循环加载过程中均维持较为稳定的应力-应变曲线,并未出现明显的塑性形

变,说明由 MEW 构建的纤维网络具有良好的结构完整性与可恢复性。纯 PCL 支架虽具有较好的弹性,但整体承载能力仍然有限;随着 RAPA 的加入,支架在循环压缩阶段的抗压性得到明显提升,表明药物掺入对于提升结构支撑性具有一定的作用。进一步提高 RAPA 含量至 1.0% 时,支架初始峰值载

荷虽有所增加,但在实际 MEW 打印过程中,熔体沉积稳定性下降。具体表现为纤维直径出现波动,并伴有局部轻微拖尾及堆积现象。这说明高药物负载会改变熔体流变行为,进而影响打印精度以及网络结构的一致性。在循环加载过程中,高负载组表现出轻微不可逆形变趋势,提示过量 RAPA 可能对支架结构产生一定不利影响。相比之下,0.5% RAPA 组在强度与弹性之间表现出更好的平衡,循环形变恢复良好,未观察到明显残余应变。因此,选择 0.5% RAPA 作为后续复合与功能化研究的优化比例。

为评估导电涂层对支架力学行为的影响,对负载 0.5% RAPA 的 PCL 支架进行 PPy 原位沉积得到 PPR 支架,并在相同条件下进行循环压缩测试,结果见图 3(e)。在第一轮循环中,PPR 支架的峰值载荷约为 0.184 N,应力保持率约为 81%。尽管其循环衰减幅度略高于 0.5% RAPA 组,但曲线形态始终平滑连续,未观察到明显刚度骤降或结构破坏现象,表明 PPy 涂层的引入并未削弱支架整体结构稳定性,PPy 涂层在略微提升初始承载能力的同时,未引发明显结构疲劳失稳。

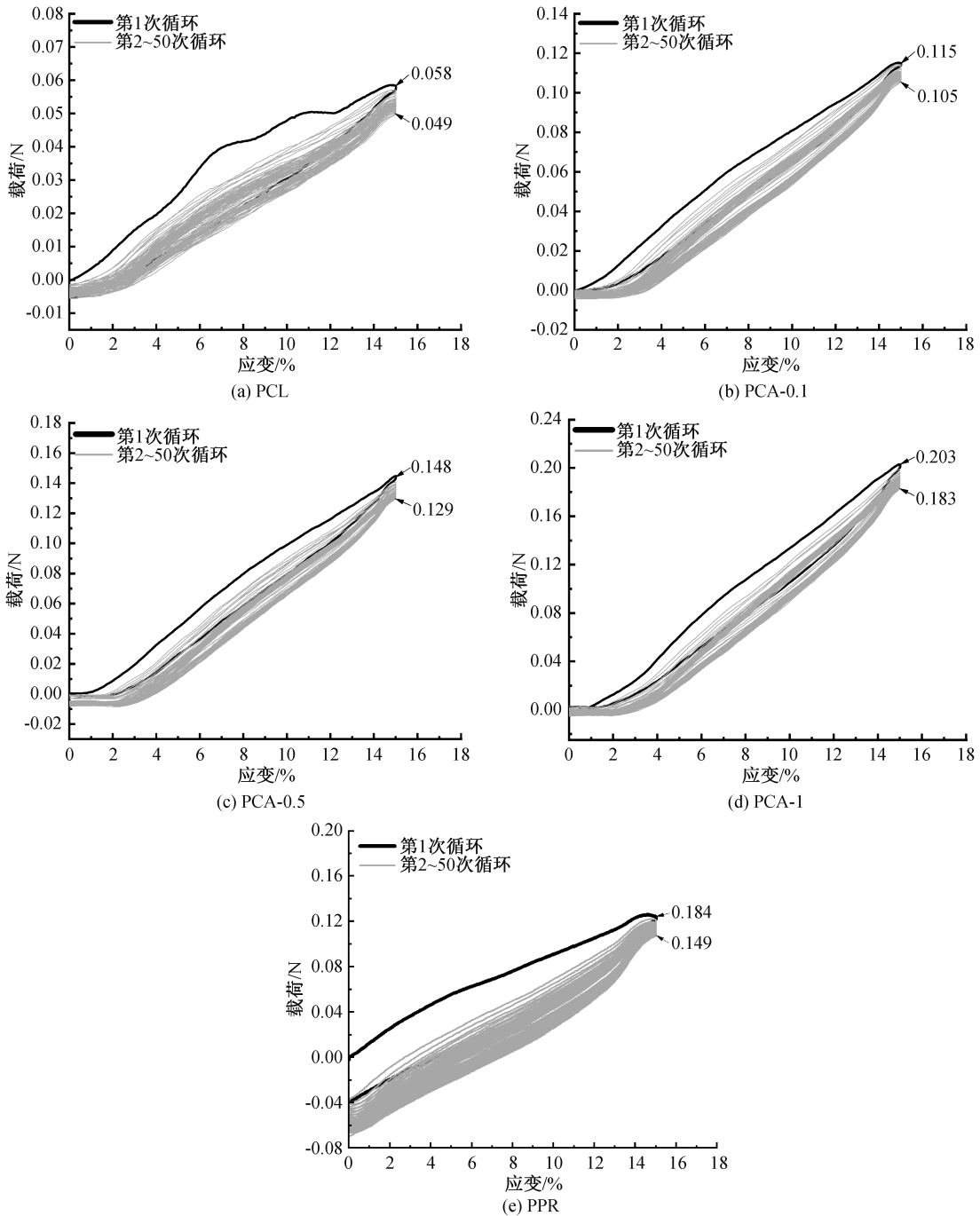


图 3 PCL、不同 RAPA 比例 PCA、PPR(0.5% RAPA)的循环压缩应力-应变曲线

2.2.2 拉伸性能分析

图 4 为不同 RAPA 负载量情形下,PCA 支架与 0.5% RAPA 的 PPR 支架的拉伸应力-应变曲线。由图 4 可以看出:各组样品均呈现出典型的弹性变形特性,曲线较为平滑且没有突变,表明 MEW 构建而成的纤维网络在受到拉伸作用的过程中可维持良好的结构连续性以及延展能力。随着 RAPA 含量增加,支架的抗拉性呈现提升趋势,这可能与 RAPA 作为固体填料引入后提高纤维本体刚度有关。其中,PCA-1 组表现出更高的拉伸载荷,但其整体趋势与循环压缩测试结果一致。综合循环压缩性能与打印稳定性分析,0.5% RAPA 在力学性能与结构可控性之间实现了较好的平衡,因此被选为后续功能化研究的基底配方。在此基础上,通过引入 PPy 原位沉积得到的 PPR 支架,其拉伸曲线整体位于 PCA-0.5 和 PCA-1 之间,表明 PPy 涂层在不显著降低延展性的前提下可进一步提高承载能力。上述结果说明导电功能的构建并未削弱支架的力学完整性。

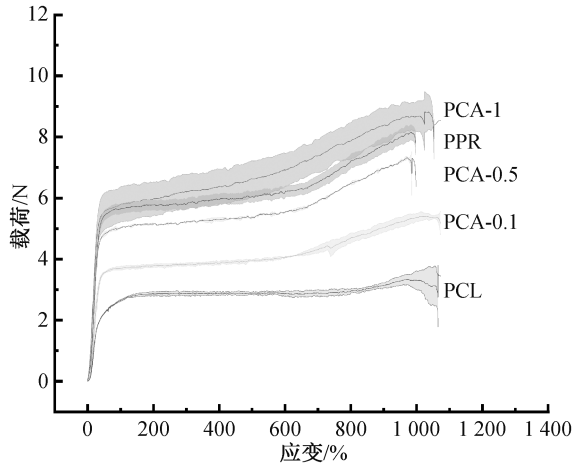


图 4 PCL、不同比例 RAPA 的 PCA 支架、PPR(0.5% RAPA)的拉伸载荷-应变曲线

2.3 理化性能表征分析

图 5 为 PCL、PCA、PCY 和 PPR 支架的 FTIR 光谱。从图 5 可以看出:以 PCL 的光谱为例,在 2940 cm^{-1} 和 2865 cm^{-1} 处的 2 个特征峰分别对应 $-\text{CH}_2-$ 基团的不对称与对称伸缩振动;在 1720 cm^{-1} 处的特征峰能看到明显的 $\text{C}=\text{O}$ 伸缩振动;在 1240 cm^{-1} 以及 $1100\sim 1000\text{ cm}^{-1}$ 的波数区间,振动信号主要对应酯基的 $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ 及 $\text{C}-\text{O}$ 键的振动,这些均为 PCL 基体特有的吸收带。PCA 样品的整体谱形与 PCL 基本一致,表明 RAPA 的加入并未破坏 PCL 的主链结构。经过 PPy 涂层处理的

PCY 与 PPR 样品在约 1530 cm^{-1} 处出现明显的特征吸收增强,该吸收峰对应 PPy 吡咯环骨架的共轭结构振动,与 $\text{C}=\text{C}/\text{C}-\text{N}$ 振动有关,表明 PPy 已经成功沉积在支架表面。约 1000 cm^{-1} 附近为 PCL 材料的强吸收区域,不同样品在这个区域的峰形和强度略有不同,这种差异主要来自组分叠加的效应以及 PPy 涂层或 RAPA 掺入后对 PCL 链段构象与局部微观结构的调制有关,并非某一新增组分单独产生的独立特征峰。因此, 1530 cm^{-1} 处的特征峰差异主要来源于 PPy 的引入,而 1000 cm^{-1} 区域的变化则主要反映了 PCL 基体特征吸收带在不同复合条件下的峰形调制与叠加作用。

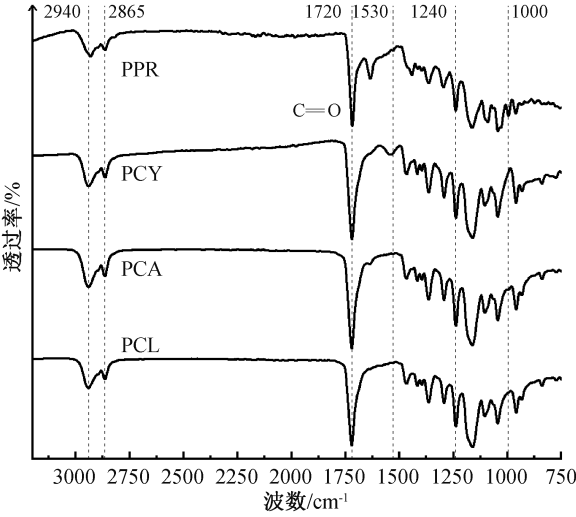


图 5 PCL、PCA、PCY 与 PPR 支架的红外光谱图

图 6 展示了支架在 PBS 溶液中的降解残余质量比变化曲线。由图 6 可见,PCL 支架在测试过程中质量变化较小,12 周后保持了约 97% 的起始质量,体现了 PCL 缓慢的水解特性。PCA 样品在 12 周后保持了约 96% 的起始质量,说明 RAPA 的加入在一定程度上促进了水分渗透和酯键水解,但对样品的降解速率影响有限。相比之下,PPR 样品更明显地表现为质量减少,12 周后的质量保持率约为 91%。这可能是由于 PPy 涂层在长期浸泡过程中受界面结合力、体积变化及界面应力等因素影响,发生不同程度的局部脱落,从而造成整体质量的降低。尽管如此,PPR 样品在 12 周后仍保持超过 90% 的质量,说明支架主体结构在测试周期内保持良好的完整性与力学支撑能力。

药物累积释放曲线如图 7 所示,从图中可以看出:2 种支架在前期的药物释放量较低,之后进入逐渐平稳的缓释阶段,在约 20 d 后呈现出持续释放趋势,RAPA 主要分散于 PCL 链段之间,其释放过程

受到材料内部扩散速率、表面侵蚀以及结构松弛的共同调控,呈现出“初期平缓—中后期稳定”的特征。这样的长期缓释模式对于抑制 RASMCs 的增殖和迁移具有重要意义,可有效降低再狭窄风险。

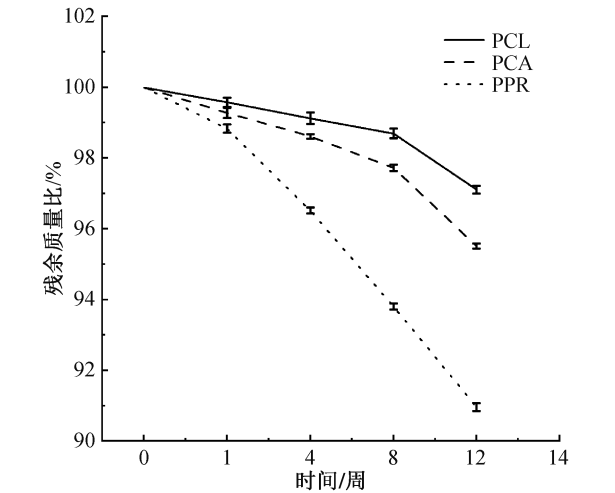


图 6 PCL、PCA 与 PPR 支架的降解残余质量比变化曲线

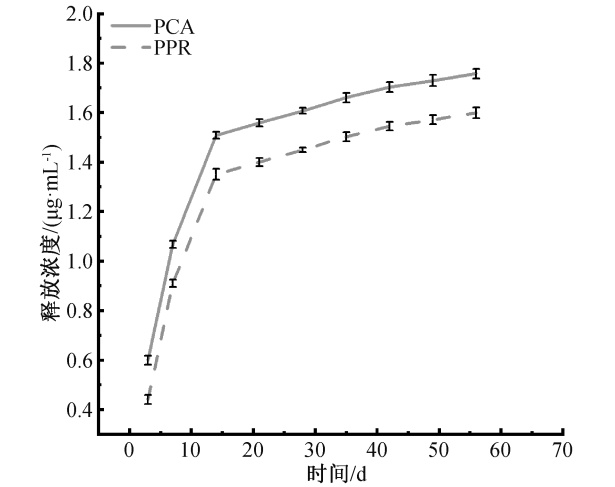


图 7 PCA 与 PPR 支架的 RAPA 累积释放曲线

PCL 与 PPR 支架的电导率如图 8 所示。图 8 显示:PPy 引入后支架的电导率较纯 PCL 组显著提高,说明导电层的构建有效改善了材料的电学性能,结合 FTIR 中 PPy 的特征吸收峰可以进一步确认,PPy 已成功沉积于纤维表面,并形成了较为连续的导电网络。

PPR 支架连接 LED 灯的实物照片如图 9 所示。由图 9 可见,连接电路后 PPR 支架能够成功点亮 LED 灯,表明其表面构建的 PPy 导电层可形成稳定的电子传导通路。这一结果与电导率测试结果相一致,说明该支架已具备实现后续电刺激响应的基础。

综上,PPR 支架在结构稳定性、降解调控、药物缓释以及电导率等综合性能方面都表现出明显优势,其理化特征为后续细胞实验与电刺激行为的差异化响应奠定了基础。

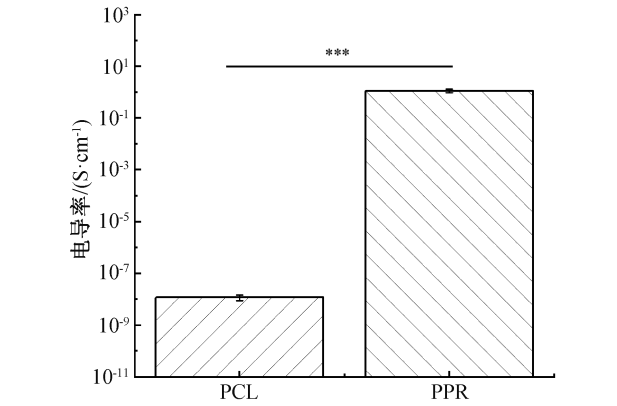


图 8 PCL 与 PPR 支架的电导率对比柱状图

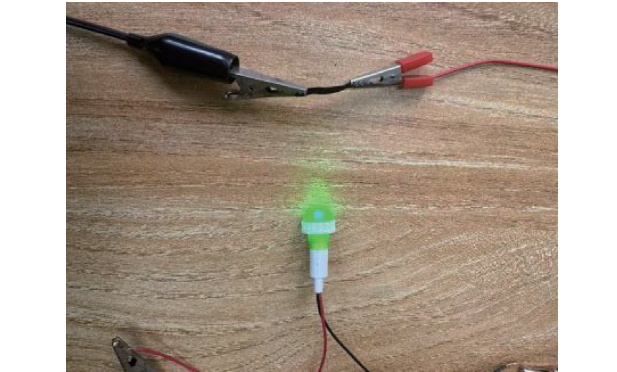


图 9 PPR 支架连接 LED 灯的实物照片

2.4 电磁响应分析

图 10 为 PPR 支架在交变磁场下线圈磁感应强度分布图及 PPR 支架感应电压图。由图 10 可以看出:在±10 V、448 kHz 正弦电压驱动下,螺旋线圈中心区域可形成稳定的高频交变磁场;当 PPR 支架垂直置于线圈中心轴线下 20 mm 处时,其感应电压幅值最高,约为 36 mV,随着支架与线圈距离由 20 mm 增加至 80 mm,感应电压幅值明显下降,表明电磁耦合效应随距离增大而逐渐减弱。这是由于交变磁场周期性穿过支架表面的 PPy 导电涂层时,支架内部磁通量(Φ_B)随时间变化,根据法拉第电磁感应定律($\epsilon = -d\Phi_B/dt$),导电网络中可诱导产生感应电压及相应电流。上述结果表明,PPy 涂层能够在纤维表面构建连续导电通路,使支架在动态磁场刺激下具备一定的电响应能力,可为后续电刺激相关细胞实验及功能验证提供物理基础。

2.5 细胞学分析

2.5.1 体外细胞相容性分析

各组材料在所测试浓度范围内均未表现出明显的细胞毒性,细胞存活率整体保持在 90% 以上(见图 11),表明药物掺杂及 PPy 涂层的引入未对 L929 细胞的存活产生明显不利影响。

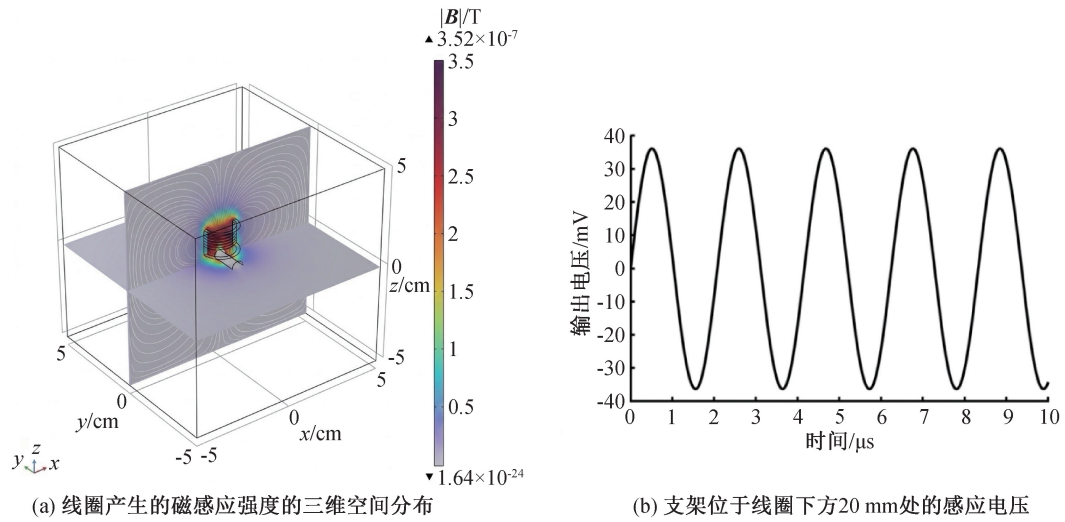


图 10 交变磁场下线圈磁感应强度分布图及 PPR 支架感应电压变化曲线

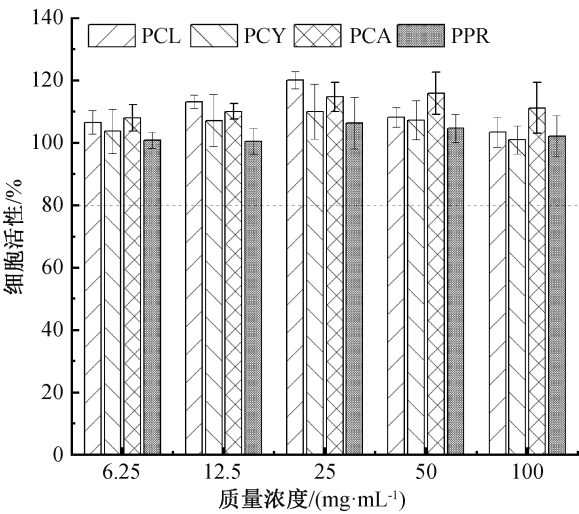


图 11 不同浸提比的各支架与 L929 共孵育 24 h 后的细胞活性柱状图

各组细胞均以绿色荧光为主,红色荧光信号较少,表明细胞整体存活状态良好,PPR 组细胞的绿色荧光强度略有降低,并伴随轻微形态变化(见图 12),提示导电涂层可能对细胞增殖产生一定影响,但整体细胞活力仍保持较高水平。该结果与 MTT 检测结果一致。

图 13 为不同支架的溶血率测试结果,从图中可以看出:纯水组(阳性对照)溶血率接近 100%,PBS 组(阴性对照)溶血率接近 0%,表明实验体系可靠,PCL、PCY、PCA 和 PPR 支架的溶血率分别约为 0.5%、1.6%、1.2%和 1.3%,均低于 5.0%,均符合 *Biological evaluation of medical devices — Part 4: Selection of tests for interactions with blood* (ISO 10993-4)标准要求,表明该系列支架具有良好的血液相容性,PPy 涂层的引入未对材料在血液环境中的安全性产生明显不利影响。

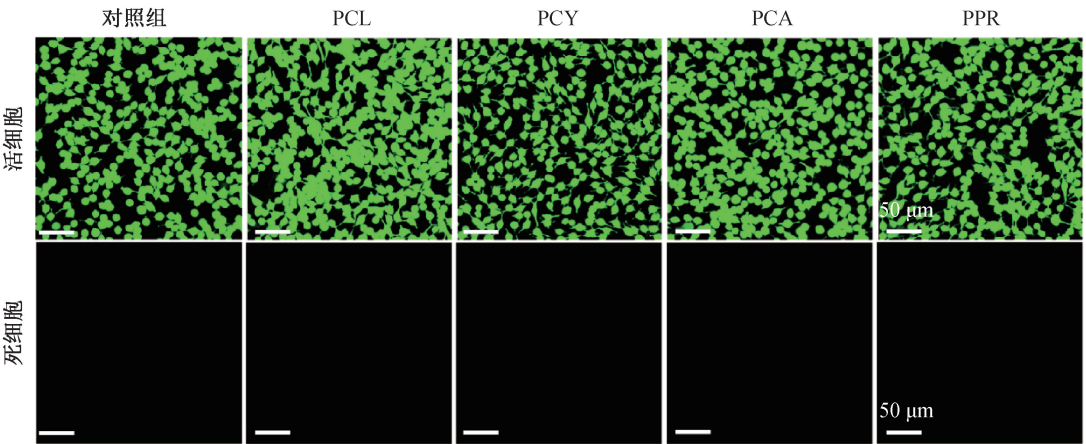


图 12 不同支架组分与 L929 的活死染色图

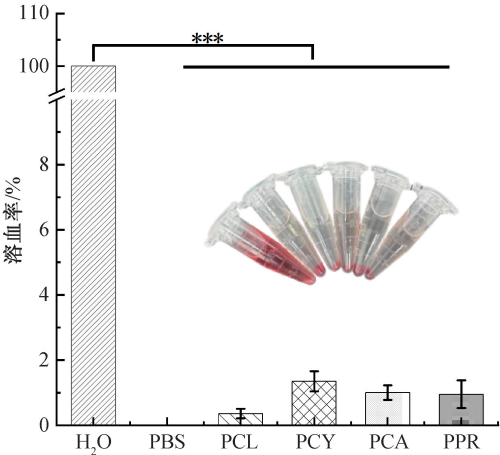


图 13 不同支架组分的溶血率柱状图

2.5.2 RASMCs 迁移抑制作用评价

不同时间浸提下 RASMCs 细胞划痕图像如图 14 所示。图 14 表明:随着浸提时间延长,PPR 支架浸提液对 RASMCs 细胞迁移的抑制作用逐渐增强。在 3 d 和 7 d 浸提液处理组中,RASMCs 细胞迁移速度相较于对照组有所下降,但在划痕区域仍可观察到有一定程度的愈合情况;随着浸提时间延长到 14 d 和 21 d,细胞迁移受到了明显抑制,划痕区域的闭合程度明显减缓;在 28 d 浸提液处理组中,在培养过程中划痕区域几乎没有出现明显缩小,表明在较长浸提时间的条件下,支架浸提液对 RASMCs 迁移表现出较强的抑制作用。

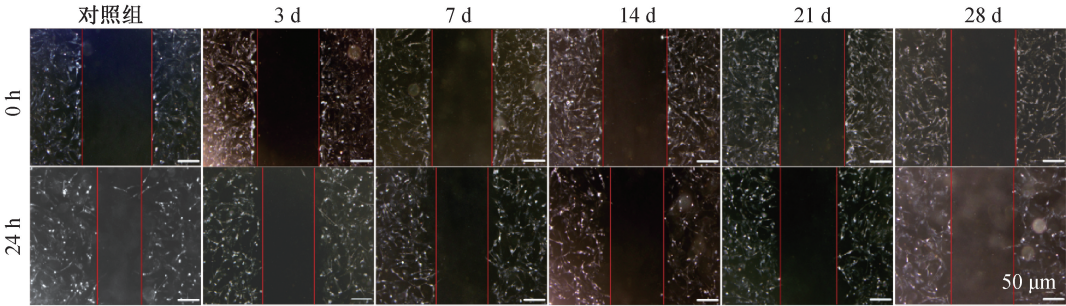


图 14 不同时间浸提液与 RASMCs 细胞共培养 24 h 后划痕图像

RASMCs 细胞迁移率如图 15 所示。从图 15 中可以看出:RASMCs 细胞的迁移率随浸提时间延长逐步降低,其中 28 d 浸提液处理组的迁移率相较于对照组下降超过 80%。上述结果表明,随着支架浸提时间的延长,浸提液对 RASMCs 细胞迁移的抑制作用逐渐增强,表明 RAPA 的缓释可在较长时间尺度内持续影响平滑肌细胞的迁移行为。

2.5.3 RAECs 电刺激铺展与形态评价

不同电刺激时长处理后 RAECs 细胞的共聚焦显微图像如图 16 所示。从图 16 可以看出:对照组细胞铺展充分,细胞轮廓清晰,细胞骨架分布均匀。每日电刺激 10 min 时,RAECs 整体形态与对照组差异不明显,细胞铺展状态基本一致,未观察到明显

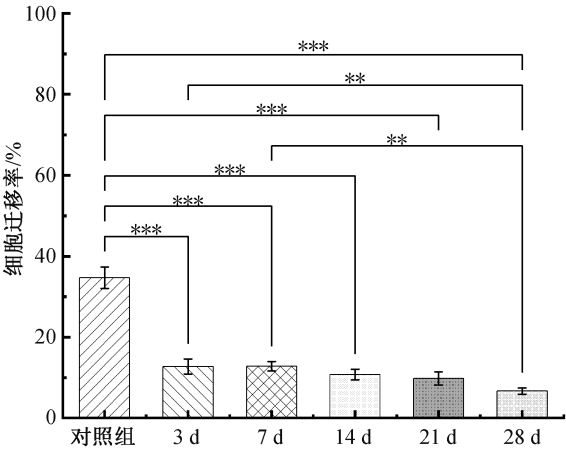


图 15 不同时间浸提液与 RASMCs 细胞共培养 24 h 后细胞迁移率柱状图

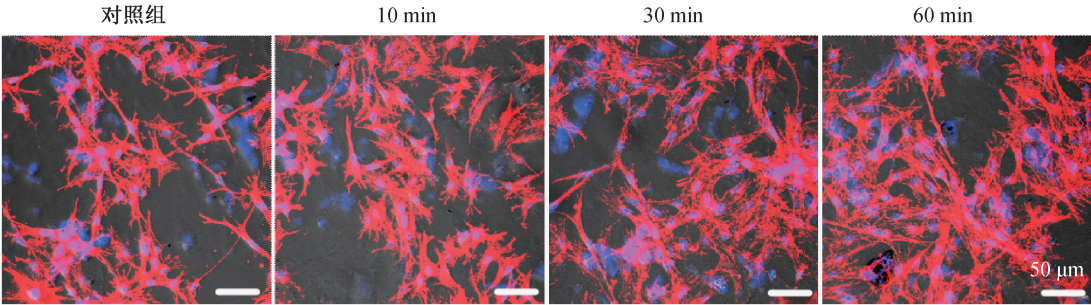


图 16 不同电刺激时长处理后的 RAECs 细胞共聚焦显微图像

异常变化。当刺激时间延长至 30 min 和 60 min 时,部分细胞内部应力纤维出现一定取向趋势,局部骨架束略有增粗,但各组细胞整体铺展仍较为良好,未见明显细胞收缩、脱落或形态破坏。

图 17 为不同电刺激时长下 RAECs 细胞铺展面积比例的定量分析图,从图中可以看出:对照组细胞面积比例约为 33%,10 min 刺激组变化不明显,30 min 和 60 min 组细胞铺展面积逐渐增大,其中 60 min 组面积比例约为 47%,高于其他处理组,RAECs 在电刺激作用下仍保持良好的形态与铺展状态,未见明显不利影响;随着刺激时间延长,细胞铺展面积有所增加,说明该导电支架在本文实验条件下对 RAECs 未产生明显不利影响,并具有较好的细胞相容性。

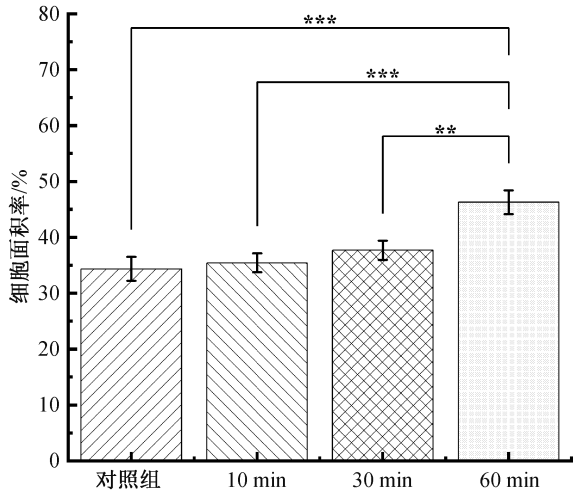


图 17 不同电刺激时长对 RAECs 细胞铺展面积比例柱状图

3 结 论

本文以聚己内酯为主要材料,通过内载西罗莫司和表面聚吡咯导电涂层,成功制备了导电可吸收编织密网支架,并对其结构形貌、力学性能、电学性能及体外细胞行为开展了系统研究,主要结论如下:

a)采用 MEW 技术成功编织出结构规整、层次清晰的 PCL 编织密网支架,RAPA 的引入未破坏支架整体结构,PPy 涂层能够均匀覆盖支架表面,为支架提供了导电基础;

b)RAPA 的引入在保持支架良好结构的情况下,对支架的力学性能有一定的增强,其中 0.5% RAPA 含量的 PCA 支架兼顾了良好的拉伸和循环压缩性能;

c)各组支架未观察到明显的细胞毒性,RAPA 的缓释可以有效抑制大鼠主动脉平滑肌细胞(RASMCs)迁移;

d)电刺激条件下,大鼠主动脉内皮细胞(RAECs)仍能保持良好的铺展状态和细胞形态,仅在刺激时间延长时出现一定程度的细胞骨架重排,未观察到明显生长抑制现象。

本文制备的 PCL/RAPA/PPy 导电可吸收编织密网支架结构稳定,在力学性能、药物缓释、电响应特性及相关细胞调控等方面体现出比较良好的性能,可为可降解导电支架在血管相关领域的进一步研究提供参考。

参考文献:

[1] Li Y C, Feng Q X, Wang L Y, et al. Current targeting strategies and advanced nanoplatfroms for atherosclerosis therapy[J]. Journal of Drug Targeting, 2024, 32(2): 128-147.

[2] Scafa Udriște A, Niculescu A G, Grumezescu A M, et al. Cardiovascular stents: a review of past, current, and emerging devices[J]. Materials, 2021, 14(10): 2498.

[3] Stone G W, Kereiakes D J, Gori T, et al. 5-year outcomes after bioresorbable coronary scaffolds implanted with improved technique[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2023, 82(3): 183-195.

[4] Ko Ź lik M, Harpula J, Chuchra P J, et al. Drug-eluting stents: technical and clinical progress[J]. Biomimetics, 2023, 8(1):72.

[5] Wu X L, Wu S J, Kawashima H, et al. Current perspectives on bioresorbable scaffolds in coronary intervention and other fields [J]. Expert Review of Medical Devices, 2021, 18(4): 351-366.

[6] Habib A, Finn A V. Endothelialization of drug eluting stents and its impact on dual anti-platelet therapy duration [J]. Pharmacological Research, 2015, 93: 22-27.

[7] Räber L, Ueki Y. Bioresorbable scaffolds: unfulfilled prophecies[J]. Circulation, 2019, 140(23): 1917-1920.

[8] Jinnouchi H, Torii S, Sakamoto A, et al. Fully bioresorbable vascular scaffolds: lessons learned and future directions [J]. Nature Reviews Cardiology, 2019, 16(5): 286-304.

[9] Forrestal B, Case B C, Yerasi C, et al. Bioresorbable scaffolds: current technology and future perspectives [J]. Rambam Maimonides Medical Journal, 2020, 11(2): e0016.

[10] Drelich J W, Goldman J. Bioresorbable vascular metallic scaffolds: current status and research trends [J]. Current Opinion in Biomedical Engineering, 2022, 24: 100411.

[11] Yang W J, He N Y, Li Z Y. Rapamycin release study of porous poly (L-lactic acid) scaffolds prepared via coaxial electrospinning [J]. Journal of Nanoscience and Nanotechnology, 2016, 16(9): 9404-9412.

[12] Lee C H, Hsieh M J, Chang S H, et al. Biodegradable cable-tie rapamycin-eluting stents[J]. Scientific Reports, 2017, 7: 111.

[13] Forrest M L, Won C Y, Malick A W, et al. In vitro release of the mTOR inhibitor rapamycin from poly (ethylene glycol)-b-

poly (ϵ -caprolactone) micelles [J]. Journal of Controlled Release, 2006, 110(2): 370-377.

[14] Gurler E B, Ergul N M, Ozbek B, et al. Encapsulated melatonin in polycaprolactone (PCL) microparticles as a promising graft material [J]. Materials Science and Engineering: C, 2019, 100: 798-808.

[15] Sowmya B, Hemavathi A B, Panda P K. Poly (ϵ -caprolactone)-based electrospun nano-featured substrate for tissue engineering applications; a review [J]. Progress in Biomaterials, 2021, 10(2): 91-117.

[16] Katoh K. Effects of electrical stimulation of the cell: wound healing, cell proliferation, apoptosis, and signal transduction [J]. Medical Sciences, 2023, 11(1): 11.

[17] Mostafavi E, Medina-Cruz D, Kalantari K, et al. Electroconductive nanobiomaterials for tissue engineering and regenerative medicine [J]. Bioelectricity, 2020, 2(2): 120-149.

[18] Balint R, Cassidy N J, Cartmell S H. Conductive polymers: towards a smart biomaterial for tissue engineering [J]. Acta Biomaterialia, 2014, 10(6): 2341-2353.

[19] Mostafalu P, Lenk W, Dokmeci M R, et al. Wireless flexible smart bandage for continuous monitoring of wound oxygenation [J]. IEEE Transactions on Biomedical Circuits and Systems, 2015, 9(5): 670-677.

[20] Bussooa A, Neale S, Mercer J R. Future of smart cardiovascular implants [J]. Sensors, 2018, 18(7): 2008.

团队介绍

浙江理工大学智能生物材料研究所主要从事生物相容性功能材料、仿生医用材料及相关基础生物材料研究,围绕智能微针材料、智能皮肤修复材料、生物相容/生物可降解材料、胶囊智能微体系以及纳米生物医用发光材料等方向开展系统研究。研究所建有“浙江—毛里求斯生物医用材料与组织工程联合研究中心”“浙江省智能生物材料与功能纤维国际科技合作基地”等省级平台,与毛里求斯大学、浙江大学、复旦大学等国内外高校及多家高科技企业保持长期合作,每年有师生近百人次参与国际学术交流、合作研究及进修学习。团队负责人江国华教授为博士生/硕士生导师,浙江大学理学博士,曾在新加坡南洋理工大学和美国密歇根大学从事博士后研究,已在 *Soft Matter*、*ACS Applied Materials&Interfaces*、*Polymer Chemistry*、*Journal of Materials Chemistry A*、*ACS Macro Letters* 等期刊发表 SCI 论文近 100 篇,获授权专利 8 项,主持和参与多项国家级、省部级及企业项目。主要成员胡秀俊为硕士研究生,主要从事可吸收药物洗脱血管支架的设计与制备研究。

(责任编辑:张会巍)