

生物可吸收室间隔缺损封堵器的体外降解和力学性能

朱玉峰¹, 陈文瑶¹, 黄新苗¹, 白元¹, 吴弘¹, 张瑾², 秦永文^{1*}, 赵仙先¹

1. 第二军医大学长海医院心内科, 上海 200433

2. 上海锦葵医疗器械有限公司研发部, 上海 201103

[摘要] **目的** 设计和制作生物可吸收室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)封堵器, 观察其体外降解特性并对其机械力学性能进行测试, 为下一步经导管闭合 VSD 的动物实验打下基础。 **方法** 采用可降解高分子聚合材料聚对二氧环己酮(polydioxanone, PDO)单丝、聚左旋乳酸(poly-L-lactic acid, PLA)无纺布和聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)缝线制作生物可吸收 VSD 封堵器, 在封堵器盘片上对称部位缝上金属钽颗粒为 X 线下显影标记, 右侧盘片尾部设计一环形小襻供配套输送系统钳夹输送。体外测试可吸收 VSD 封堵器的相关力学性能, 行体外降解试验, 测定封堵器盘片支撑力和质量衰减情况。 **结果** 可吸收 VSD 封堵器的机械力学性能包括压缩/弹性恢复性能、尾部环形襻极限拉力、左侧盘片支撑力皆满足经导管输送的封堵力学要求。体外降解实验显示, 可吸收封堵器 8 周内结构和形状仍保持不变, 12 周时 PDO 丝出现断裂、崩解, 盘片结构不完整。左侧盘片支撑力在体外降解 2 周和 3 周时支撑力比初始时增强(分别为初始支撑力的 121.7% 和 107.8%), 4 周和 6 周时支撑力比初始时下降(分别降至 88.6% 和 85.3%)。封堵器质量最初 4 周下降不到 1%, 6 周以后质量明显下降。 **结论** 用生物可吸收材料制作的 VSD 封堵器满足经导管植入体内的生物力学要求, 可进行下一步的动物实验研究。

[关键词] 可吸收性植入物; 力学; 封堵器; 室间隔缺损

[中图分类号] R 541.12

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2013)06-0660-06

In vitro degradation property and mechanical force test of a bioresorbable ventricular septal defect occluder

ZHU Yu-feng¹, CHEN Wen-yao¹, HUANG Xin-miao¹, BAI Yuan¹, WU Hong¹, ZHANG Jin², QIN Yong-wen^{1*}, ZHAO Xian-xian¹

1. Department of Cardiovasology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Research and Development Department, Shanghai Jinkui Medical Instruments CO. LTD, Shanghai 201103, China

[Abstract] **Objective** To design and prepare a ventricular septal defect (VSD) occluder with bioabsorbable materials and to evaluate its *in vitro* degradation and mechanical force. **Methods** A bioresorbable VSD occluder was made of polymeric materials polydioxanone (PDO) monofilament, poly-L-lactic acid (PLA) fabrics and polyglycolic acid (PGA) sutures. Tantalum particles were sewn on the symmetrical parts of the occluder disc as tracers for X-ray, and the end of the right side of the disc was designed with a circular loop for the matched delivery system to clamp and deliver. Mechanical property and the degradation of the occluder were tested *in vitro*, and the effect of degradation on the mechanical properties and weights of the samples was examined. **Results** The mechanical properties of the bioresorbable VSD occluder, including the compression/elastic recovery properties, ultimate intensity of circular loop in the right disc, and left disc support force, met the requirements for transcatheter closure of VSD. *In vitro* degradation experiment demonstrated that the structure and shape of the occluder remained unchanged within eight weeks; PDO wire fracture, disintegration, and incomplete disc structure were observed on the 12th week. The support force of the left disc increased to 121.7% and 107.8% of the original ones at the 2nd week and the 3rd week, respectively; while the force decreased to 88.6% and 85.3% of the original ones at the 4th and the 6th week, respectively. The weight of the occluder decreased by less than 1% within the first 4 weeks, and significantly decreased 6 weeks later. **Conclusion** The VSD occluder made of biodegradable materials has qualified mechanical force for transcatheter implantation, and it can be used for future animal study.

[收稿日期] 2013-03-20

[接受日期] 2013-04-25

[基金项目] 国家自然科学基金(81170150), 上海市科委医学引导基金(10411960200). Supported by National Natural Science Foundation of China (81170150) and Medical Guiding Fund of Science and Technology Committee of Shanghai (10411960200).

[作者简介] 朱玉峰, 博士生. E-mail: chzydoctor@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-31161257, E-mail: ywqin@citiz.net

[Key words] absorbable implants; mechanics; occluder; heart ventricular septal defects

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2013, 34(6): 660-665]

室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)约占先天性心脏病的20%,是最常见的先天性心脏缺损。目前临床上介入治疗使用最多的是镍钛合金封堵器,尽管已经显示了良好的近中期疗效,但并发症的发生仍然不可忽视,包括房室传导阻滞,封堵器变形、侵蚀、穿孔、内皮化慢,血栓形成,瓣膜损伤,残余分流,溶血,心律失常,镍过敏等^[1-6],而且金属封堵器永久存留心脏的安全性及封堵器对儿童不断生长发育的心脏的影响尚缺乏长期的随访资料,因而存在潜在的不利因素和远期安全隐患。本研究选用可降解高分子聚合材料聚对二氧环己酮(polydioxanone, PDO)丝、聚左旋乳酸(poly-L-lactic acid, PLA)无纺布和聚乙醇酸(polyglycolic acid, PGA)缝线制作生物可吸收VSD封堵器,对封堵器的相关性进行检测,包括封堵器的压缩变形率、弹性恢复能力、左侧盘片支撑力、右侧盘片环状襻抗拉能力、体外降解试验等,以获得能经导管植入体内的生物可吸收VSD封堵器,用于下一步经导管闭合VSD的动物实验。

1 材料和方法

1.1 生物可吸收VSD封堵器的制作 采用多丝模具将直径约0.298 mm的PDO单丝(上海天清生物材料有限公司)编织成管状,模具热压定型成对称双盘状结构,中间由圆柱形的腰部连接。双侧盘片内各充填一层PLA无纺布(20 g/m²)(温州市瓯海昌隆化纤制品厂)。在每侧PLA膜的边缘对称位置各卷入一粒直径0.5 mm、高度0.5 mm的圆柱形金属钽颗粒(宝鸡市惠友金属材料有限公司),使用PGA线(上海浦东金环医疗用品有限公司)缝合固定。

1.2 生物可吸收VSD封堵器的机械力学性能评价

1.2.1 压缩变形、弹性恢复能力检测 取9只可吸收VSD封堵器(腰长10 mm),选取10F、12F和14F三种负载鞘管,推送杆通过负载鞘管后和封堵器连接,室温条件下使用拉力计回拉推送杆,观察封堵器是否能顺利回收入负载鞘管以及收入负载鞘所需的拉力,评价封堵器的压缩变形能力。另取6只可吸收VSD封堵器(腰长10 mm),使用游标卡尺测量封堵器左右侧盘片的初始直径,置入37℃水浴中推送入12F的输送鞘管,保留15 min后推出鞘管,测

量释放后左右侧盘片直径,计算弹性恢复程度。采用相同规格的镍钛合金肌部VSD封堵器(上海形状记忆合金材料有限公司)作为对照组。

1.2.2 尾部环形襻拉力检测 取可吸收VSD封堵器(腰长10 mm)6个,将封堵器尾部环形襻连上细线,接上拉力测定仪(温州山度仪器有限公司),穿过厚度为2 mm带孔塑料板的小孔(孔的直径为2 mm),室温下缓慢增加拉力,直至环形襻被拉断,记录环形襻断裂时的拉力。

1.2.3 左室侧盘片支撑力检测 取可吸收VSD封堵器10只(腰长10 mm),方法与尾部环形襻拉力检测方法相同,但带孔塑料板的小孔直径为6 mm(与VSD封堵器腰部直径相同),塑料板卡在双侧盘片之间,在37℃水浴条件下测定左侧盘片被拉出小孔所需的拉力。取10只同样规格的镍钛合金肌部VSD封堵器检测左室侧盘片支撑力作为对照组(上海形状记忆合金材料有限公司)。

1.3 可吸收VSD封堵器体外降解实验 取可吸收VSD封堵器共21只(腰长10 mm),分为7组,每组3个,编号。使用拉力测定仪在37℃水浴条件下测定封堵器左侧盘片支撑力,随后将封堵器置于干燥箱内(上海精宏实验设备有限公司,设置温度40℃)干燥24 h,用电子天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司]称出干燥后封堵器的质量,每个封堵器测3次,取平均值。随后将封堵器浸泡在装满PBS缓冲液的50 mL密闭试管中,置于37℃恒温箱,每天摇晃试管1~2次,每周更换PBS缓冲液。

1.3.1 观察封堵器外观形态变化 在不同时间点(4、8、12周)取出封堵器,干燥后观察封堵器颜色、外观、质地、有无PDO丝崩解等变化。

1.3.2 左侧盘片支撑力衰减速率测定 在不同时间点(1、2、3、4、6、8、12周)各取出一组($n=3$),在37℃条件下测定左侧盘片支撑力。以时间为横坐标,支撑力保持率(浸泡后支撑力/初始支撑力 $\times 100\%$)为纵坐标,画出支撑力变化曲线。

1.3.3 质量衰减速率测定 支撑力测定完毕后,将封堵器置于干燥箱中(40℃)放置24 h,使用电子天平测定干燥后封堵器的质量,每个封堵器测3次,取平均值,以时间为横坐标,质量保持率(浸泡后质量/初始质量 $\times 100\%$)为纵坐标,画出质量变化曲线。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 18.0 软件包进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验。检验水平(α)为 0.05。

2 结 果

2.1 可吸收 VSD 封堵器外观 封堵器呈由一腰部

链接的双盘状外观,双侧盘片为平整圆形,直径为 13 mm,右侧面留有环形襻,供输送系统钳夹输送,盘片上对称部位缝上的金属钽颗粒可作为为 X 线下显影标记。腰部直径为 6 mm,长度分为 7 mm 和 10 mm 两种(图 1)。

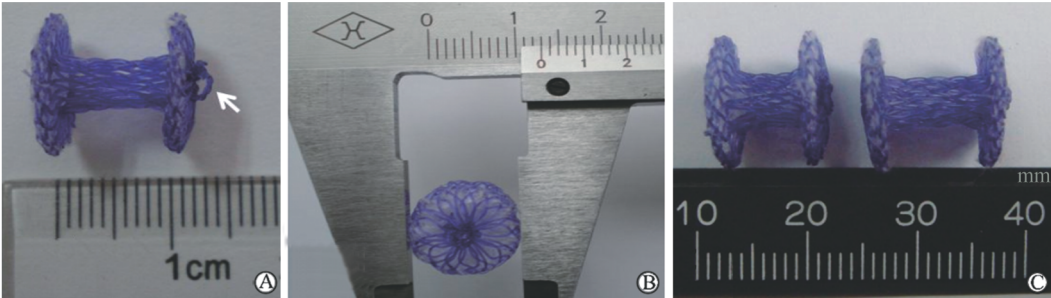


图 1 可吸收 VSD 封堵器外观

Fig 1 Appearance of a bioresorbable ventricular septal defect (VSD) occluder

A bioresorbable VSD occluder was made of a framework filled with two pieces of poly-L-lactic acid (PLA) fabrics. The framework was woven from polydioxanone (PDO) monofilament and thermoformed into two flat disks with a connecting waist. Symmetrical parts of the occluder disc were sewn with tantalum particles as a tracer under X-ray, and the end of the right side of the disc was designed with a ring loop for the matched delivery system to clamp and deliver. A: The ring loop in the disc of right ventricular side (white arrow); B: Appearance of the left disc of the occluder; C: Lateral view of occluder with a waist of 7 mm and 10 mm

2.2 生物可吸收 VSD 封堵器机械力学性能

2.2.1 压缩变形能力 双侧盘片直径为 13 mm,腰长 10 mm 的可吸收 VSD 封堵器可顺利回收入 12F (内径=4 mm) 和 14F 的负载鞘管,封堵器回收入 12F 鞘所需的拉力平均为(24.3±1.5) N($n=3$),回收入 14F 鞘的拉力平均为(12.0±1.0) N($n=3$)。但使用 10F 负载鞘管时,回拉封堵器后引起鞘管头端变形,封堵器不能被回收入鞘管。因此,封堵器的

横径至少可被压缩至原始尺寸的 30.77%(4/13)。
2.2.2 弹性恢复性能 封堵器的初始左右侧盘片直径分别为(13.07±0.08) mm、(13.05±0.05) mm($n=6$)。37℃水浴中在 12F(内径=4 mm)输送鞘管中留置 15 min 后推送释放,即刻测量左右侧盘片的平均直径分别是(10.88±0.15) mm、(11.18±0.19) mm,分别为原来直径的 83.24%和 85.67%(表 1)。

表 1 可吸收 VSD 封堵器经鞘管输送释放后弹性恢复程度

Tab 1 Elastic recovery degree of bioresorbable ventricular septal defect (VSD) occluder after sheath delivery and release

Number of occluder	Diameter of the left disc			Diameter of the right disc d /mm		
	Original d /mm	After sheath delivery d /mm	Percent recovery(%)	Original d /mm	After delivery d /mm	Percent recovery (%)
VSDT01	13.0	10.8	83.08	13.0	11.3	86.92
VSDT02	13.0	11.0	84.61	13.1	10.9	83.21
VSDT03	13.1	10.9	83.21	13.1	11.2	84.38
VSDT04	13.1	10.8	82.44	13.0	11.3	85.50
VSDT05	13.0	11.1	85.38	13.0	11.0	84.62
VSDT06	13.2	10.7	81.06	13.1	11.4	87.02

2.2.3 尾部环形襻极限拉力 室温下可吸收 VSD 封堵器右室面环形襻能承受的最大拉力分别为

42.5、45.5、40.0、41.5、38.0 N,平均值为(41.4±2.3) N。

2.2.4 左侧盘片支撑力 在 37℃ 环境中,可吸收 VSD 封堵器左侧盘片支撑力为(5.97±0.72) N,同样规格的镍钛合金 VSD 封堵器左侧盘片支撑力为(4.44±0.23) N。可吸收 VSD 封堵器的左侧盘片支撑力大于镍钛合金 VSD 封堵器的左侧盘片支撑力($P<0.05$),见表 2。

表 2 可吸收 VSD 封堵器左侧盘片支撑力测试结果
Tab 2 Supporting forces of the left disc of bioabsorbable ventricular septal defect (VSD) occluder

Occluder type	Left disc support force F/N										$\bar{x}\pm s, n=10$
Bioabsorbable occluder	5.8	6.2	5.5	6.5	5.2	6.7	6.6	4.5	6.6	6.1	5.97±0.72*
Nitinol occluder	4.3	4.5	4.5	4.8	4.5	4.7	4.6	4.2	4.1	4.2	4.44±0.23

Occluder was placed in a 37℃ water. * $P<0.05$ vs nitinol occluder group

2.3 生物可吸收 VSD 封堵器的体外降解实验

2.3.1 封堵器形态的变化 可吸收 VSD 封堵器在 37℃ PBS 缓冲液(pH 7.4)中浸泡 4 周和 8 周时颜色逐渐变淡,但结构和形状仍保持不变,12 周时 PDO 丝出现断裂、崩解,盘片结构不完整(图 2)。

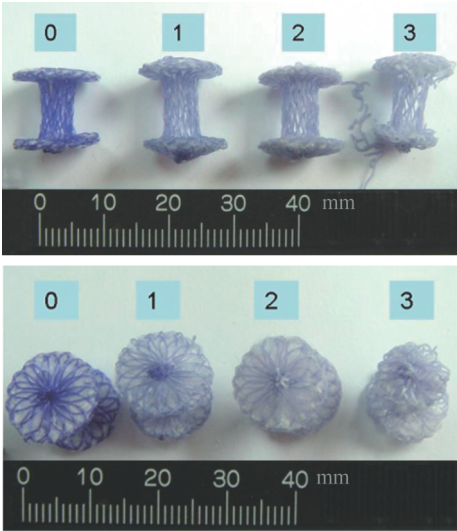


图 2 不同降解时间封堵器外观变化
Fig 2 Changes of occluder appearance after different degradation periods

“0”is before degradation, “1”, “2” and “3”are after degradation for 4, 8 and 12 weeks, respectively

2.3.2 左室侧盘片支撑力的变化 可吸收 VSD 封堵器在 37℃PBS 缓冲液(pH 7.4)中浸泡 1 周后左侧盘片的支撑力变化不明显(2 个封堵器稍下降,1 个封堵器稍增加),2 周和 3 周时所有封堵器的支撑力均比初始时增强(分别为初始支撑力的 121.7% 和 107.8%),4 周和 6 周时支撑力比初始时下降(分别降至 88.6%和 85.3%)。8 周后因环形襻首先被拉断无法完成测试。

2.3.3 封堵器质量的变化 可吸收 VSD 封堵器在

37℃PBS 缓冲液(pH 7.4)中浸泡后封堵器的质量逐渐下降,但最初 4 周下降较缓慢(下降不足 1%),6 周后质量下降明显,12 周时质量下降至初始质量的 87.7%(图 3)。

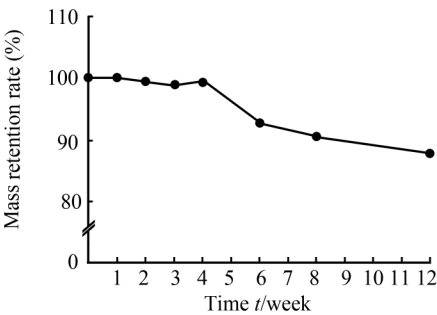


图 3 封堵器质量衰减曲线
Fig 3 Mass attenuation curve of bioabsorbable ventricular septal defect (VSD) occluder

3 讨论

随着 VSD 经导管封堵治疗的广泛开展,积累了丰富临床经验的同时,也出现一些并发症,尤其是完全性房室传导阻滞的发生率较高,让这项技术的安全性受到了质疑,美国 FDA 至今尚未批准 Amplatzer 镍钛合金 VSD 封堵在美国应用。与外科手术引起房室传导阻滞大多发生在术后早期不同,经导管封堵治疗引起的完全性房室传导阻滞中有相当部分病例发生在术后晚期,一旦出现就不可恢复,需植入永久心脏起搏器^[7]。目前对于封堵术后晚期发生房室传导阻滞的机制尚不清楚,推测可能与金属封堵器的长期刺激和局部纤维化有关,因此对于封堵材料的改进有可能减少这类并发症的发生。

VSD 封堵器植入体内后,缺损周围的组织向内生长并完成内皮化,封堵器的作用在于为心脏的自身修复提供一座临时“桥梁”,因此封堵器的作用存

在时间窗,无需在体内永久存留。理想的 VSD 封堵器应在完成“桥梁”作用后可被机体吸收,使缺损完全由自身组织修复,并消除封堵器永久存留体内造成的远期并发症。

随着材料科技的进步,生物可吸收材料已被临床广泛用于缓释药物载体、手术缝合线、骨折内固定等方面,但目前采用生物可吸收材料制作心脏缺损封堵器的报道仅见于房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)封堵器。NMT 医学公司使用来源于猪黏膜下层的无细胞 I 型胶原基质替代封堵器表面的聚酯纤维膜,制作生物可吸收的 BioSTAR ASD 封堵器^[8]。由于 BioSTAR 封堵器仍保留了传统封堵器的不锈钢框架,因此封堵器并不能被完全降解。目前未见采用生物可吸收材料制作封堵器框架的报道,也未见生物可吸收 VSD 封堵器报道。

本实验使用 PDO 丝、PLA 无纺布和 PGA 缝线制作可吸收 VSD 封堵器,这些材料均是被临床广泛应用的可降解高分子材料,具有良好的生物相容性,降解产物对组织无不良作用。PDO 的降解时间约为 6 个月, PDO 丝编织的支架结构能提供至少 5 周的有效支撑^[9],而封堵器植入心脏后内皮化的时间需 1~3 个月^[10-12],为防止封堵器降解后出现 VSD 再通的情况,我们选择降解时间长达 2 年,能提供至少 20 周有效支撑力的 PLA 材料作为封堵器左、右侧盘片的膜^[9]。选用降解时间较短(3~4 个月)的 PGA 可吸收缝线固定 PLA 膜至 PDO 框架上,以防止 PDO 丝先行降解后缝线脱落导致栓塞。经导管闭合 VSD 的技术要求封堵器经导管输送和释放,和镍钛封堵器采用螺帽结构与推送装置连接不同,我们在封堵器右室侧盘片中央预留环形小襻,用于和推送装置连接。目前经导管介入治疗 VSD 大多在 X 线透视下进行,要求封堵器在 X 线下可视,而可降解高分子聚合材料大多不能在 X 线下显影,给封堵器的放置造成一定困难。我们在封堵器每侧 PLA 膜的边缘对称位置各缝入一粒金属钽颗粒作为 X 线标记,以在 X 线透视下定位和放置封堵器,并根据同侧钽颗粒间的距离判断封堵器盘片的张开情况。

本研究的压缩变形/弹性恢复能力测试显示盘片直径 13 mm 的可吸收 VSD 封堵器可顺利回收入 12F 和 14F 鞘管,通过 12F 鞘管输送释放后,双侧盘片直径即刻恢复 83.24%。临床上目前使用类似规格的镍钛合金封堵器一般选用 6~8F 的输送鞘,皆可

顺利收入 and 释放,释放后即刻恢复接近 100%,可吸收 VSD 封堵器的可压缩性和弹性恢复能力低于镍钛合金封堵器,因此在设计可吸收 VSD 封堵器的结构时,双侧盘片直径应稍大于镍钛合金 VSD 封堵器盘片的直径。可吸收 VSD 封堵器右室面环形襻最大承受拉力的平均值为 41.4 N,接近回收入 12F 鞘管所用拉力的 2 倍,因此在封堵器推送出鞘后如果发现规格不合适仍可安全地回收。在 37℃ 环境中可吸收 VSD 封堵器左侧盘片支撑力为 5.97 N,大于同样规格的镍钛合金封堵器。根据压力压强换算公式,盘片直径为 13 mm 的可吸收 VSD 封堵器能承受 337.4 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 的压强,远大于人体心脏收缩产生的液压,因此可吸收封堵器在植入室间隔后能承受左心室的压力而不发生移位和脱落。

PDO 是由对二氧环己酮开环聚合而成的高分子聚合物,其降解主要是由于水解作用引起,无需特殊的酶参与,最终的降解产物为二氧化碳和水,其降解时间及保持力学强度时间较长^[13-14]。缓慢降解的过程可持续长达 90 d,随后进入快速降解期^[15]。PDO 丝在水解初期,由于水分子最先进入结构松散的无定形区,水解断链形成的缚结分子链段易形成新的折叠链有序区,限制水分子的渗入。因此在最初一段时间内水分子对原纤维间非晶部分的破坏并不严重,使得 PDO 纤维的降解过程较为平缓,单丝纤维在降解初期得以保持很好的强度。本研究也观察到,可吸收 VSD 封堵器在体外降解过程中,8 周时封堵器的外表结构和形状仍保持不变,12 周时出现 PDO 丝的断裂和崩解,最初的 4 周质量仅稍有下降(小于 1%),随后的质量损失较快。这些结果和以往报道的 PDO 降解过程一致^[9]。体外降解过程中,左侧盘片支撑力在 1 周时稍有下降(降低 2.3%),随后逐渐上升,2 周和 3 周时较初始的支撑力分别增加 21.7% 和 7.8%,随后又较快速下降,6 周时仍保持初始支撑力的 85.3% (相当于能承受 286.8 mmHg 液压, 1 mmHg=0.133 kPa) 以上。因此,可吸收 VSD 封堵器能保持有效支撑力至少 6 周以上,并且在最初的 2~3 周时支撑力得到增强,有利于防止封堵器脱落。可吸收 VSD 封堵器在降解初期盘片支撑力出现增强的现象,可能与 PDO 丝在水解初期形成了新的折叠链有序区,使 PDO 的结晶度增加、脆性增强有关。Zilberman 等^[9]使用 PDO 丝编制成具有自膨胀性能的管状支架,在体外

降解及力学性能的研究中, PDO 丝能提供至少 5 周的有效支撑, 与本研究的结果一致, 但 Zilberman 等未观察到支撑力增强的过程, 这种差异可能由于所用 PDO 丝的直径和编织结构的不同引起。

我们成功采用可降解高分子材料制作成生物可吸收 VSD 封堵器, 该封堵器能经导管输送, 具有良好的形状记忆和恢复的能力, 能逐渐被降解, 封堵器的骨架结构能保持至少 8 周不变形, 能提供足够的支撑力以牢固闭合 VSD, 而在此期间封堵器基本能够完成内皮化。正是由于该封堵器具备这些力学特性和生物降解特性, 我们开展了下一步的动物实验研究并取得初步成功^[16]。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] El-Said H G, Moore J W. Erosion by the amplatzer septal occluder; experienced operator opinions at odds with manufacturer recommendations? [J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2009, 73: 925-930.
- [2] Chessa M, Carminati M, Butera G, Bini R M, Drago M, Rosti L, et al. Early and late complications associated with transcatheter occlusion of secundum atrial septal defect[J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 39: 1061-1065.
- [3] Amin Z, Hijazi Z M, Bass J L, Cheatham J P, Hellenbrand W E, Kleinman C S. Erosion of amplatzer septal occluder device after closure of secundum atrial septal defects: review of registry of complications and recommendations to minimize future risk[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2004, 63: 496-502.
- [4] Delaney J W, Li J S, Rhodes J F. Major complications associated with transcatheter atrial septal occluder implantation: a review of the medical literature and the manufacturer and user facility device experience (MAUDE) database[J]. Congenit Heart Dis, 2007, 2: 256-264.
- [5] Ivens E, Hamilton-Craig C, Aroney C, Aroney C, Clarke A, Jalali H, et al. Early and late cardiac perforation by amplatzer atrial septal defect and patent foramen ovale devices[J]. J Am Soc Echocardiogr, 2009, 22: 1067-1070.
- [6] Grayburn P A, Schwartz B, Anwar A, Hebeler R F Jr. Migration of an amplatzer septal occluder device for closure of atrial septal defect into the ascending aorta with formation of an aorta-to-right atrial fistula [J]. Am J Cardiol, 2005, 96: 1607-1609.
- [7] Butera G, Carminati M, Chessa M, Piazza L, Micheletti A, Negura D G. Transcatheter closure of perimembranous ventricular septal defects: early and long-term results[J]. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: 1189-1195.
- [8] Jux C, Bertram H, Wohlsein P, Bruegmann M, Paul T. Interventional atrial septal defect closure using a totally bioresorbable occluder matrix: development and pre-clinical evaluation of the BioSTAR device[J]. J Am Coll Cardiol, 2006, 48: 161-169.
- [9] Zilberman M, Nelson K D, Eberhart R C. Mechanical properties and *in vitro* degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2005, 74: 792-799.
- [10] Amin Z, Gu X, Berry J M, Bass J L, Titus J L, Urness M. New device for closure of muscular ventricular septal defects in a canine model[J]. Circulation, 1999, 100: 320-328.
- [11] Gu X, Han Y M, Titus J L. Transcatheter closure of membranous ventricular septal defects with a new nitinol prosthesis in a natural swine model[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2000, 50: 502-509.
- [12] 胡建强, 秦永文, 王胜强, 赵仙先, 周炳炎, 熊文峰. 新型室间隔缺损封堵器的动物实验研究[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25: 879-881.
- [13] Hu J Q, Qin Y W, Wang S Q, Zhao X X, Zhou B Y, Xiong W F. Evaluation of new-type ventricular septal defect occluder in animal mode[J]. Acad J Sec Mil Med Univ, 2004, 25: 879-881.
- [13] Chaim I A, Sabino M A, Mendt M, Müller A J, Ajami D. Evaluation of the potential of novel PCL-PPDX biodegradable scaffolds as support materials for cartilage tissue engineering[J]. J Tissue Eng Regen Med, 2012, 6: 272-279.
- [14] 郑 晔, 陈庆东, 陈志伟. 一种新型可降解纤维的性能研究[J]. 检验检疫学刊, 2009, 19: 24-26.
- [15] Lin H L, Chu C C, Grubb D. Hydrolytic degradation and morphologic study of poly-p-dioxanone[J]. J Biomed Mater Res, 1993, 27: 153-166.
- [16] Huang X M, Zhu Y F, Cao J, Hu J Q, Bai Y, Jiang H B, et al. Development and preclinical evaluation of a biodegradable ventricular septal defect occluder[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2013, 81: 324-330.

[本文编辑] 尹 茶