



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113230464 B

(45) 授权公告日 2022.04.12

(21) 申请号 202110353590.6

(22) 申请日 2021.04.01

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 113230464 A

(43) 申请公布日 2021.08.10

(73) 专利权人 暨南大学  
地址 510632 广东省广州市天河区黄埔大道西601号

(72) 发明人 郭会龙 薛巍 周小雁 马栋

(74) 专利代理机构 广州市华学知识产权代理有限公司 44245

代理人 文静

(51) Int. Cl.

A61L 31/10 (2006.01)

A61L 31/14 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

B33Y 70/10 (2020.01)

B33Y 70/00 (2020.01)

B33Y 10/00 (2015.01)

B33Y 80/00 (2015.01)

(56) 对比文件

CN 105237714 A, 2016.01.13

CN 109627462 A, 2019.04.16

CN 106008850 A, 2016.10.12

CN 108567992 A, 2018.09.25

CN 104208761 A, 2014.12.17

CN 106913914 A, 2017.07.04

US 5462976 A, 1995.10.31

WO 2016066328 A1, 2016.05.06

US 2018229426 A1, 2018.08.16

CN 105343936 A, 2016.02.24

Lee SJ等.Characterization and preparation of bio-tubular scaffolds for fabrication artificial vascular grafts by combining electrospinning and a 3d printing system.《Physical Chemistry Chemical Physics》.2015,第17卷(第5期), 2996-2999. (续)

审查员 刘晓露

权利要求书1页 说明书8页 附图4页

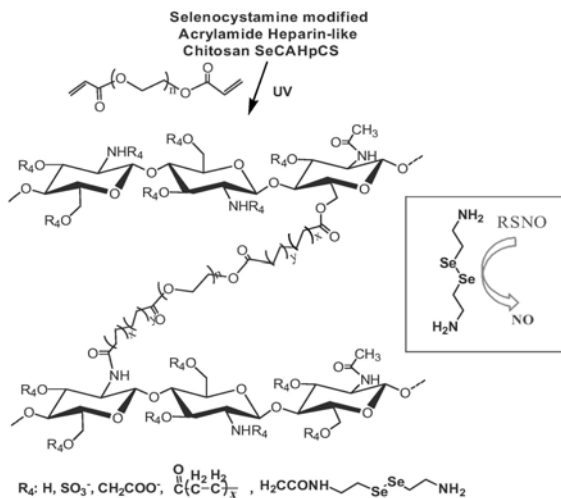
(54) 发明名称

一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架及其制备方法

(57) 摘要

本发明公开了一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架及其制备方法,本发明通过制备改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酰壳聚糖、可降解亲水层3D打印墨水 and 可降解疏水层3D打印墨水,经双喷头3D打印机,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,经紫外光照射固化成型,亲疏水层间化学交联键合粘接,实现水响应自驱动扩张撑开狭窄血管,通过打印网格设计实现亲水层驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。本发明制备的3D打印自扩张可降解血管支架驱动变形所需时间短、无细胞毒性且高效持久催化内生RSNO释放NO,从而促快

速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活,达到抗血管再狭窄的目标。



CN 113230464 B

[转续页]

[接上页]

**(56) 对比文件**

蒋玉湘. 不同结构壳聚糖硫酸酯的制备与研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库》.2012, 全文.

张洁玲. 3D打印双相应紫外光固化水凝胶及其形状记忆功能的研究.《中国优秀硕士学位论文全文数据库》.2018, 全文.

黄爱宾等. 硫酸酯化壳聚糖衍生物在生物医学材料中的应用.《化工新型材料》.2010, 第38卷 17-19.

Songul Ulag等. 3D Printing Artificial Blood Vessel Constructs Using PCL/Chitosan/Hydrogel Biocomposites.《Chemistry Select》.2019, 第4卷(第8期), 2387-2391.

1. 一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,包含如下步骤:

(1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备:将壳聚糖依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应,通过壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性,并调控接枝率,制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

(2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备:将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯加入乙酸/丙酮水溶液中,加入光引发剂,避光保存,制得可降解亲水层3D打印墨水;

(3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备:将双丙烯酸封端PCL与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯溶于丙酮或二氯甲烷溶剂中,加入光引发剂,避光保存,制得可降解疏水层3D打印墨水;

(4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备:将可降解亲水层3D打印墨水和可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机,经双喷头3D打印,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,经紫外光照射固化成型,通过打印网格设计实现亲水层驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。

2. 根据权利要求1所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(1)中所述壳聚糖依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯摩尔比为15~30:10:10:5:1;所述壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算。

3. 根据权利要求1所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯和光引发剂质量比为50:25~75:1~4。

4. 根据权利要求1所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(2)中所述乙酸/丙酮/水混合溶液体积比为1~2:1:1。

5. 根据权利要求1所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(3)中所述双丙烯酸封端PCL、聚乳酸-三亚甲基碳酸酯和光引发剂的质量比为1~2:1~1.5:0.02~0.03。

6. 根据权利要求1所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(3)中所述双丙烯酸封端PCL制备方法如下:将聚ε-己内酯二醇溶于二氯甲烷,依次添加三乙胺、丙烯酸氯和二氯甲烷,冰浴混合反应、室温反应、萃取分离、洗涤、减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL。

7. 根据权利要求6所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(3)中所述聚ε-己内酯二醇、二氯甲烷、三乙胺、丙烯酸氯和二氯甲烷的质量体积比为1g:80ml:5~10ml:1~2ml:5ml;所述冰浴反应时间为4~6h,室温反应20~24h。

8. 根据权利要求1所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(2)中和步骤(3)中所述光引发剂为2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮。

9. 根据权利要求1所述的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,其特征在于,步骤(4)中所述亲水层采用垂直交叉的网格设计,疏水层采用斜30~60度线条设计。

10. 一种根据权利要求1至9任一项所述制备方法制备得到的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。

## 一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架及其制备方法

### 技术领域

[0001] 本发明涉及可降解血管支架技术领域,具体涉及一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架及其制备方法。

### 背景技术

[0002] 世界卫生组织WHO2018报告指出,心血管疾病已经成为威胁人类健康的头号杀手。支架介入为目前治疗心血管疾病最常见、有效的治疗措施,然而新型可降解抗再狭窄血管支架(植入后即刻对病变血管提供支撑,并有效抑制再狭窄;待血管修复完成后完全降解,恢复血管正常生理功能)的研发设计仍是一个挑战。

[0003] 世界卫生组织(WHO)2018报告指出,心血管疾病已经超过肿瘤成为严重威胁人类健康的头号杀手,其死亡构成比超过了31%。据《中国心血管病报告2017》显示,我国心血管疾病的患病率和死亡率处于持续快速上升阶段,其死亡构成比远高于全球平均比例,已达40%以上,居各种死因之首。目前,心血管支架的微创介入治疗,如裸金属支架和药物洗脱支架,是治疗心血管疾病最常见、有效的临床治疗方法。与裸金属支架相比,药物洗脱支架能有效地预防内膜增生,将支架内再狭窄的发生率降低到5-10%。然而,由于药物释放不可控,植入生物材料的生物相容性低,炎症反应活跃,诱导平滑肌细胞的迁移和增殖,以及血小板的粘附等,导致晚期支架再狭窄和血栓形成等严重并发症,阻碍了介入治疗的长期临床成功。并且裸金属支架和药物洗脱支架为不可降解材料,需终身服用抗凝血、抗血小板药物。因此,能对血管提供暂时性的扩张和支撑作用,在完成血管修复后可在体内逐渐降解吸收的自驱动扩张生物可降解血管支架材料的研发设计尤为重要。

[0004] 生物可降解支架的关键技术是如何获得生物相容性好、高弹性、高力学强度、抗凝血、促快速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活的自驱动变形扩张功能材料。刺激响应-形状记忆自驱动变形智能材料在外界刺激(如热、光、pH、离子强度、电场、磁场、溶剂等)下可从一种形状自变形为另一种形状。通过分子网络结构设计,可实现材料高弹性、高力学强度,并能在生物安全刺激下响应变形扩张。3D打印(3D Printing)技术,又称增材制造,可通过个性化定制,实现材料复杂形状结构的成型。一氧化氮(NO):天然溶栓气体分子,可促快速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活,进而预防血栓形成,防止血管狭窄病变的产生。胱胺、硒、 $\text{Cu}^{2+}$ 均为有效的催化内源性NO供体硫亚硝基硫醇(RSNO)生成NO的材料。肝素基支架具有很优异的抗凝血性能。申请号为CN201910403210.8的中国发明专利申请公开了一种3D打印可降解血管支架的制备方法,包括以下步骤:(a)建立模芯和血管支架的三维模型;(b)制备模芯;再通过静电纺丝制备明胶层,并将明胶层打磨光滑;向干净的3D打印设备中加入聚乳酸和聚己内酯的混合物,进行第二次3D打印,在模芯的明胶层上打印出支架本体;在支架本体完全固化前,在支架本体的两端打印出显影环;(c)将载药混合液超声喷涂在支架本体的外表面;去除模芯,得到中空管状的血管支架。3D打印技术与超声喷涂相结合,既能个性化的制备支架,又能将药物均匀的负载在支架上,并且,支架本体为可降解的高分子材料,在体内可降解,减少后遗症。

[0005] 但是,如何从分子网络结构设计出发,制备生物安全刺激响应-高强度自驱动变形可降解智能材料经由3D打印成型设计实现自变形扩张,并给予支架材料类肝素/硒代胱胺改性,实现血管支架抗凝血、高效持久催化内生RSNO释放NO,从而促快速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活,成功应用于血管支架,是本发明要解决的难题。

## 发明内容

[0006] 为了克服现有技术的不足和缺点,本发明的首要目的在于提供一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法。

[0007] 本发明的另一目的在于提供上述制备方法制备得到的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。

[0008] 本发明的首要目的通过下述技术方案实现:

[0009] 一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,包含如下步骤:

[0010] (1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备:将壳聚糖依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应,通过壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性,并调控接枝率,制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

[0011] (2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备:将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)加入乙酸/丙酮水溶液中,加入光引发剂,避光保存,制得可降解亲水层3D打印墨水;

[0012] (3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备:将双丙烯酸封端PCL(PCLDA)与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)溶于丙酮或二氯甲烷溶剂中,加入光引发剂,避光保存,制得可降解疏水层3D打印墨水;

[0013] (4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备:将可降解亲水层3D打印墨水和可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机,经双喷头3D打印,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,经紫外光照射固化成型,通过打印网格设计实现亲水层驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。

[0014] 优选的,步骤(1)中所述壳聚糖依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯摩尔比为15~30:10:10:5:1;所述壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算。

[0015] 优选的,步骤(2)中所述类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)和光引发剂质量比为50:25~75:1~4。

[0016] 优选的,步骤(2)中所述光引发剂为2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮(DMPA)

[0017] 优选的,步骤(2)中所述乙酸/丙酮/水混合溶液体积比为1~2:1:1。

[0018] 优选的,步骤(3)中所述双丙烯酸封端PCL(PCLDA)、聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)和光引发剂的质量比为1~2:1~1.5:0.02~0.03。

[0019] 优选的,步骤(3)中所述双丙烯酸封端PCL(PCLDA)制备方法如下:将聚 $\epsilon$ -己内酯二醇溶于二氯甲烷,依次添加三乙胺、丙烯酸氯和二氯甲烷,冰浴混合反应、室温反应、萃取分离、洗涤、减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL(PCLDA)。

[0020] 优选的,步骤(3)中所述聚 $\epsilon$ -己内酯二醇、二氯甲烷、三乙胺、丙烯酸氯和二氯甲烷的质量体积比为1g:80ml:5~10ml:1~2ml:5ml;所述冰浴反应时间为4~6h,室温反应20~24h。

[0021] 优选的,步骤(3)中所述双丙烯酸酯封端PCL (PCLDA) 分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和去离子水洗涤三次。

[0022] 优选的,步骤(3)中所述光引发剂为2,2-二甲氧基-2-苯基苯乙酮(DMPA)。

[0023] 优选的,步骤(3)中所述溶剂为丙酮或二氯甲烷。

[0024] 优选的,步骤(4)中所述亲水层采用垂直交叉的网格设计,疏水层采用斜30~60度线条设计,在亲水层吸水溶胀时会驱动,自动扩张卷曲成血管支架形状,其打印网格设计,变形运动如图3所示。

[0025] 本发明的另一目的通过下述技术方案实现:

[0026] 一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架,由上述所述的制备方法制备而成。

[0027] 本发明的工作原理:

[0028] 本发明通过制备改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酸酯壳聚糖、可降解亲水层3D打印墨水和可降解疏水层3D打印墨水,经双喷头3D打印机,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,经紫外光照射固化成型,亲疏水层间化学交联键合粘接,实现水响应自驱动扩张撑开狭窄血管,通过打印网格设计实现亲水层驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。

[0029] 本发明相对于现有技术具有如下的优点及效果:

[0030] (1) 本发明制备的抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架,支架植入后即刻对病变血管提供支撑,并有效抑制再狭窄;待血管修复完成后完全降解,恢复血管正常生理功能。通过支撑层双网络结构设计提供足够支撑力和血管顺应性。通过调整抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架亲水层与疏水层的厚度,各层交联网络结构实现水溶胀快速响应且支架弹性好、力学强度高,有足够的支撑力和血管顺应性,解决了血管支架支撑力和血管顺应性及亲疏水层降解过程中支撑问题。

[0031] (2) 本发明通过采用类肝素/硒代胱胺改性,并调控接枝率,实现血管支架抗凝血、高效持久催化内生RSNO释放NO,从而促快速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活,以期抗再狭窄。通过类肝素化改性壳聚糖,实现抗凝血,通过调控接枝硒代胱胺实现高效持久催化内生RSNO释放NO,从而促快速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活,进而防止血栓形成,以期抗再狭窄,解决了血管支架抗二次血栓、抗再狭窄的技术问题。

[0032] (3) 本发明专利制备的3D打印自扩张血管支架驱动变形所需时间短、无细胞毒性且高效持久催化内生RSNO释放NO,从而促快速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活,达到抗血管再狭窄的目标。

## 附图说明

[0033] 图1为亲水层3D打印墨水的制备及反应;

[0034] 图2为疏水层3D打印墨水的制备反应结构示意图;

[0035] 图3为亲、疏水层3D打印网格设计及水响应变形运动;

[0036] 图4为抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架制备全过程示意图。

## 具体实施方式

[0037] 下面结合实施例及附图对本发明作进一步详细的描述,但本发明的实施方式不限于此。

[0038] 实施例1:

[0039] 如图4所示,一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,包含如下步骤:

[0040] (1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备:将壳聚糖按照摩尔比20:10:10:5:1依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应,其中壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算,将壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性,并调控接枝率,制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

[0041] (2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备:将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)和光引发剂按照50:25:1的质量比配制,将改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酸壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)加入适量乙酸/丙酮/水混合溶液中避光混合,再加入光引发剂反应,制得可降解亲水层3D打印墨水;其反应式具体如图1所示;

[0042] (3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备:首先将聚 $\epsilon$ -己内酯二醇(PCL)和丙烯酸进行改性处理,将1g聚 $\epsilon$ -己内酯二醇溶于80ml二氯甲烷,加入5ml三乙胺,冰浴等溶液澄清透明后,滴加1ml丙烯酸氯和6ml二氯甲烷的混合液,冰浴反应6h,室温反应24h,产品用二氯甲烷萃取分离,分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和去离子水洗涤三次,减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL(PCLDA),将双丙烯酸封端PCL(PCLDA)与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)按照质量比1:1混合于适量丙酮/二氯甲烷中,加入光引发剂(2%wt),制得可降解疏水层3D打印墨水,其反应式具体如图2所示;

[0043] (4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备:将可降解亲水层3D打印墨水和可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机,经双喷头3D打印,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,亲水层采用垂直交叉的网格设计,疏水层采用斜45度线条设计,经紫外光照射固化成型。在亲水层吸水溶胀时会驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。其打印网格设计,变形运动如图3所示。

[0044] 实施例2:

[0045] 如图4所示,一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,包含如下步骤:

[0046] (1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备:将壳聚糖按照摩尔比30:10:10:5:1依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应,其中壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算,将壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性,并调控接枝率,制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

[0047] (2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备:将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)和光引发剂按照50:50:1的质量比配制,将改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酸壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)加入适量乙酸/丙酮/水混合溶液中避光混合,再加入光引发剂反应,制得可降解亲水层3D打印墨水;其反应式具体如图1所示;

[0048] (3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备: 首先将聚 $\epsilon$ -己内酯二醇(PCL)和丙烯酸进行改性处理, 将1g聚 $\epsilon$ -己内酯二醇溶于80ml二氯甲烷, 加入5ml三乙胺, 冰浴等溶液澄清透明后, 滴加1ml丙烯酸氯和6ml二氯甲烷的混合液, 冰浴反应6h, 室温反应24h, 产品用二氯甲烷萃取分离, 分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和去离子水洗涤三次, 减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL(PCLDA), 将双丙烯酸封端PCL(PCLDA)与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)按照质量比2:1混合于适量丙酮/二氯甲烷中, 加入光引发剂(3%wt), 制得可降解疏水层3D打印墨水, 其反应式具体如图2所示;

[0049] (4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备: 将可降解亲水层3D打印墨水 and 可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机, 经双喷头3D打印, 分别打印血管支架的亲水层和疏水层, 亲水层采用垂直交叉的网格设计, 疏水层采用斜45度线条设计, 经紫外光照射固化成型。在亲水层吸水溶胀时会驱动变形, 由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。其打印网格设计, 变形运动如图3所示。

[0050] 实施例3:

[0051] 如图4所示, 一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法, 包含如下步骤:

[0052] (1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备: 将壳聚糖按照摩尔比15:10:10:5:1依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应, 其中壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算, 将壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性, 并调控接枝率, 制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

[0053] (2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备: 将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)和光引发剂按照50:75:2的质量比配制, 将改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酸壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)加入适量乙酸/丙酮/水混合溶液中避光混合, 再加入光引发剂反应, 制得可降解亲水层3D打印墨水; 其反应式具体如图1所示;

[0054] (3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备: 首先将聚 $\epsilon$ -己内酯二醇(PCL)和丙烯酸进行改性处理, 将1g聚 $\epsilon$ -己内酯二醇溶于80ml二氯甲烷, 加入5ml三乙胺, 冰浴等溶液澄清透明后, 滴加1ml丙烯酸氯和6ml二氯甲烷的混合液, 冰浴反应6h, 室温反应24h, 产品用二氯甲烷萃取分离, 分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和去离子水洗涤三次, 减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL(PCLDA), 将双丙烯酸封端PCL(PCLDA)与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)按照质量比1.5:1混合于适量丙酮/二氯甲烷中, 加入光引发剂(2.5%wt), 制得可降解疏水层3D打印墨水, 其反应式具体如图2所示;

[0055] (4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备: 将可降解亲水层3D打印墨水 and 可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机, 经双喷头3D打印, 分别打印血管支架的亲水层和疏水层, 亲水层采用垂直交叉的网格设计, 疏水层采用斜45度线条设计, 经紫外光照射固化成型。在亲水层吸水溶胀时会驱动变形, 由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。其打印网格设计, 变形运动如图3所示。

[0056] 实施例4:

[0057] 如图4所示, 一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法, 包含如下步骤:



[0058] (1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备:将壳聚糖按照摩尔比25:10:10:5:1依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应,其中壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算,将壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性,并调控接枝率,制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

[0059] (2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备:将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)和光引发剂按照25:25:2的质量比配制,将改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酸壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)加入适量乙酸/丙酮/水混合溶液中避光混合,再加入光引发剂反应,制得可降解亲水层3D打印墨水;其反应式具体如图1所示;

[0060] (3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备:首先将聚 $\epsilon$ -己内酯二醇(PCL)和丙烯酸进行改性处理,将1g聚 $\epsilon$ -己内酯二醇溶于80ml二氯甲烷,加入5ml三乙胺,冰浴等溶液澄清透明后,滴加1ml丙烯酸氯和6ml二氯甲烷的混合液,冰浴反应6h,室温反应24h,产品用二氯甲烷萃取分离,分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和去离子水洗涤三次,减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL(PCLDA),将双丙烯酸封端PCL(PCLDA)与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)按照质量比1:1.5混合于适量丙酮/二氯甲烷中,加入光引发剂(2%wt),制得可降解疏水层3D打印墨水,其反应式具体如图2所示;

[0061] (4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备:将可降解亲水层3D打印墨水和可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机,经双喷头3D打印,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,亲水层采用垂直交叉的网格设计,疏水层采用斜45度线条设计,经紫外光照射固化成型。在亲水层吸水溶胀时会驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。其打印网格设计,变形运动如图3所示。

[0062] 实施例5:

[0063] 如图4所示,一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,包含如下步骤:

[0064] (1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备:将壳聚糖按照摩尔比20:10:10:5:1依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应,其中壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算,将壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性,并调控接枝率,制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

[0065] (2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备:将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)和光引发剂按照50:25:1的质量比配制,将改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酸壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)加入适量乙酸/丙酮/水混合溶液中避光混合,再加入光引发剂反应,制得可降解亲水层3D打印墨水;其反应式具体如图1所示;

[0066] (3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备:首先将聚 $\epsilon$ -己内酯二醇(PCL)和丙烯酸进行改性处理,将1g聚 $\epsilon$ -己内酯二醇溶于80ml二氯甲烷,加入5ml三乙胺,冰浴等溶液澄清透明后,滴加1ml丙烯酸氯和6ml二氯甲烷的混合液,冰浴反应6h,室温反应24h,产品用二氯甲烷萃取分离,分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和去离子水洗涤三次,减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL(PCLDA),将双丙烯酸封端PCL(PCLDA)与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)按照质量比1:1混合于适量丙酮/二氯甲烷中,加入光引发剂(2-3%wt),制得可降

解疏水层3D打印墨水,其反应式具体如图2所示;

[0067] (4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备:将可降解亲水层3D打印墨水和可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机,经双喷头3D打印,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,亲水层采用垂直交叉的网格设计,疏水层采用斜30度线条设计,经紫外光照射固化成型。在亲水层吸水溶胀时会驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。其打印网格设计,变形运动如图3所示。

[0068] 实施例6:

[0069] 如图4所示,一种抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备方法,包含如下步骤:

[0070] (1) 类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖的制备:将壳聚糖按照摩尔比20:10:10:5:1依次与氯磺酸、氯乙酸、硒代胱胺及丙烯酸氯反应,其中壳聚糖摩尔质量按照重复单元分子量161g/mol计算,将壳聚糖分子上的羟基、氨基进行磺酸基、羧基、硒代胱胺基与丙烯酸基改性,并调控接枝率,制得类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖;

[0071] (2) 可降解亲水层3D打印墨水的制备:将步骤(1)得到的类肝素/硒代胱胺/丙烯酸改性壳聚糖、双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)和光引发剂按照50:25:1的质量比配制,将改性类肝素/硒代胱胺/丙烯酸壳聚糖和双丙烯酸封端的氧化聚乙烯(PEG)加入适量乙酸/丙酮/水混合溶液中避光混合,再加入光引发剂反应,制得可降解亲水层3D打印墨水;其反应式具体如图1所示;

[0072] (3) 可降解疏水层3D打印墨水的制备:首先将聚 $\epsilon$ -己内酯二醇(PCL)和丙烯酸进行改性处理,将1g聚 $\epsilon$ -己内酯二醇溶于80ml二氯甲烷,加入5ml三乙胺,冰浴等溶液澄清透明后,滴加1ml丙烯酸氯和6ml二氯甲烷的混合液,冰浴反应6h,室温反应24h,产品用二氯甲烷萃取分离,分别用饱和碳酸氢钠溶液、饱和氯化钠溶液和去离子水洗涤三次,减压蒸馏得到双丙烯酸封端PCL(PCLDA),将双丙烯酸封端PCL(PCLDA)与聚乳酸-三亚甲基碳酸酯(PLATMC)按照质量比1:1混合于适量丙酮/二氯甲烷中,加入光引发剂(2-3%wt),制得可降解疏水层3D打印墨水,其反应式具体如图2所示;

[0073] (4) 抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架的制备:将可降解亲水层3D打印墨水和可降解疏水层3D打印墨水分别置于双喷头3D打印机,经双喷头3D打印,分别打印血管支架的亲水层和疏水层,亲水层采用垂直交叉的网格设计,疏水层采用斜60度线条设计,经紫外光照射固化成型。在亲水层吸水溶胀时会驱动变形,由平面网格状扭曲扩张成抗再狭窄3D打印自扩张可降解血管支架。其打印网格设计,变形运动如图3所示。

[0074] 实验例1

[0075] 对上述实施例1至6的产品进行性能测试,测试方法如下:

[0076] 将3D打印的平面网格长条状式样放入装满37°C水的试管中,测试由3D打印平面网格状扭曲扩张成血管支架形状所需时间。

[0077] 将血管支架材料和3T3细胞共培养,通过CCK-8实验检测其细胞增殖情况,考察血管支架材料对不同细胞不同共培养时间条件下的吸光度值,研究3D打印自扩张可降解血管支架材料的细胞毒性。

[0078] 采用Seivers 280i型NO分析检测仪(美国)检测3D打印自扩张可降解血管支架催化释放NO: $N_2$ 作为载气,温度37°C,压强10.5Torr,反应室中加入5ml用PBS配制的浓度为500

$\mu\text{M}$ 的EDTA溶液,将血管支架材料置于反应器中,向反应器中加入内源性NO供体溶液(其中GSH浓度为 $10\mu\text{M}$ ,RSNO浓度为 $10\mu\text{M}$ ),反应生成的NO通过 $\text{N}_2$ 带入检测器进行检测,测试结果如表1所示:

[0079] 表1 3D打印自扩张可降解血管支架性能测试

材料	由3D打印平面网格状扭曲扩张成血管支架所需时间 (s)	24h 细胞活性 (%)	NO 累计释放量 ( $\mu\text{M}/\text{min}$ )
实施例 1 血管支架	12	$107.1 \pm 2.3$	$17.9 \pm 0.4$
实施例 2 血管支架	11	$104.4 \pm 1.9$	$19.3 \pm 0.3$
实施例 3 血管支架	13	$106.8 \pm 1.0$	$18.8 \pm 0.5$
实施例 4 血管支架	10	$107.3 \pm 0.4$	$19.0 \pm 0.2$
实施例 5 血管支架	15	$108.1 \pm 1.3$	$18.9 \pm 0.4$
实施例 6 血管支架	16	$106.4 \pm 0.9$	$18.3 \pm 0.5$

[0081] 从表1的测试结果可以得知,该3D打印自扩张血管支架驱动变形所需时间短、无细胞毒性且高效持久催化内生RSNO释放NO,从而促快速内皮化、抗平滑肌细胞迁移和增生及抗血小板粘附与激活,达到抗血管再狭窄的目标。

[0082] 上述实施例为本发明较佳的实施方式,但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制,其他的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化,均应为等效的置换方式,都包含在本发明的保护范围之内。

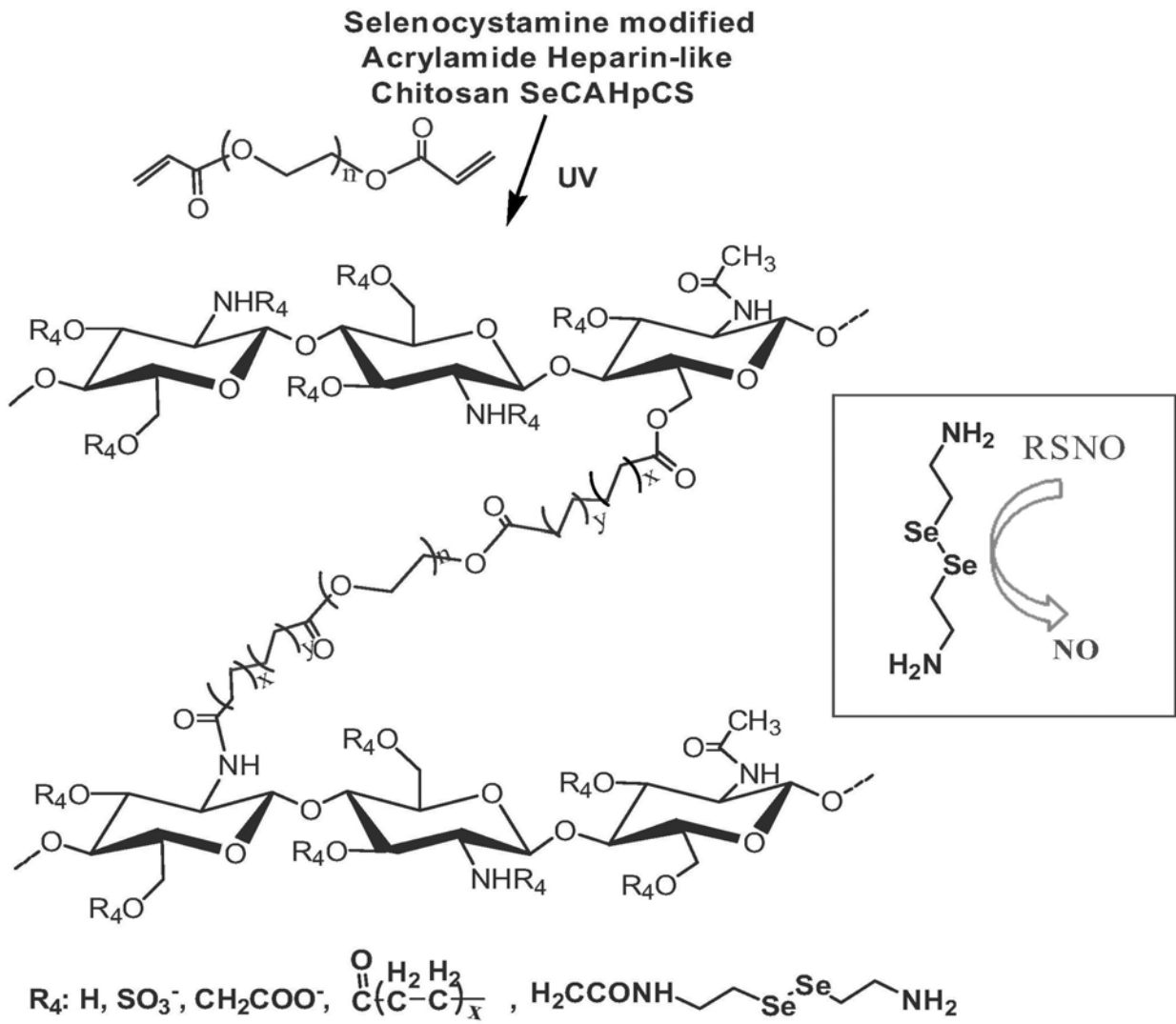


图1

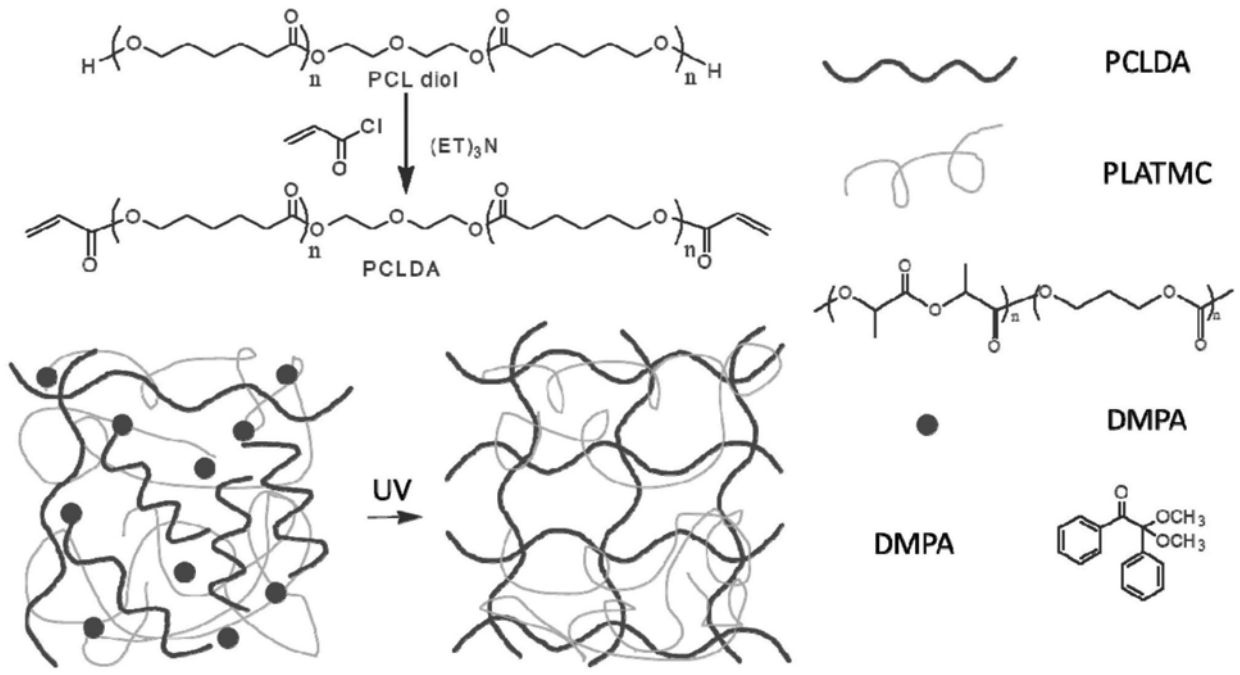


图2

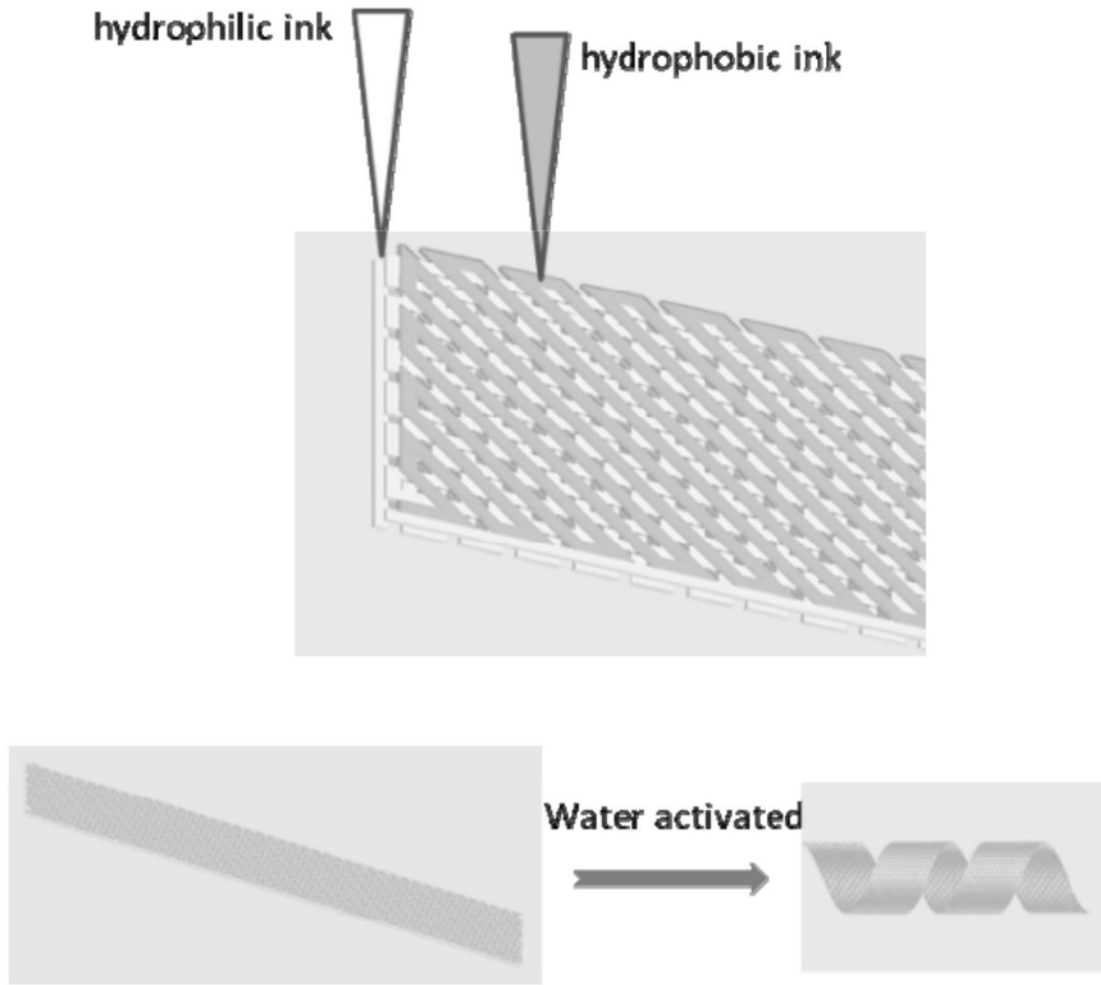


图3

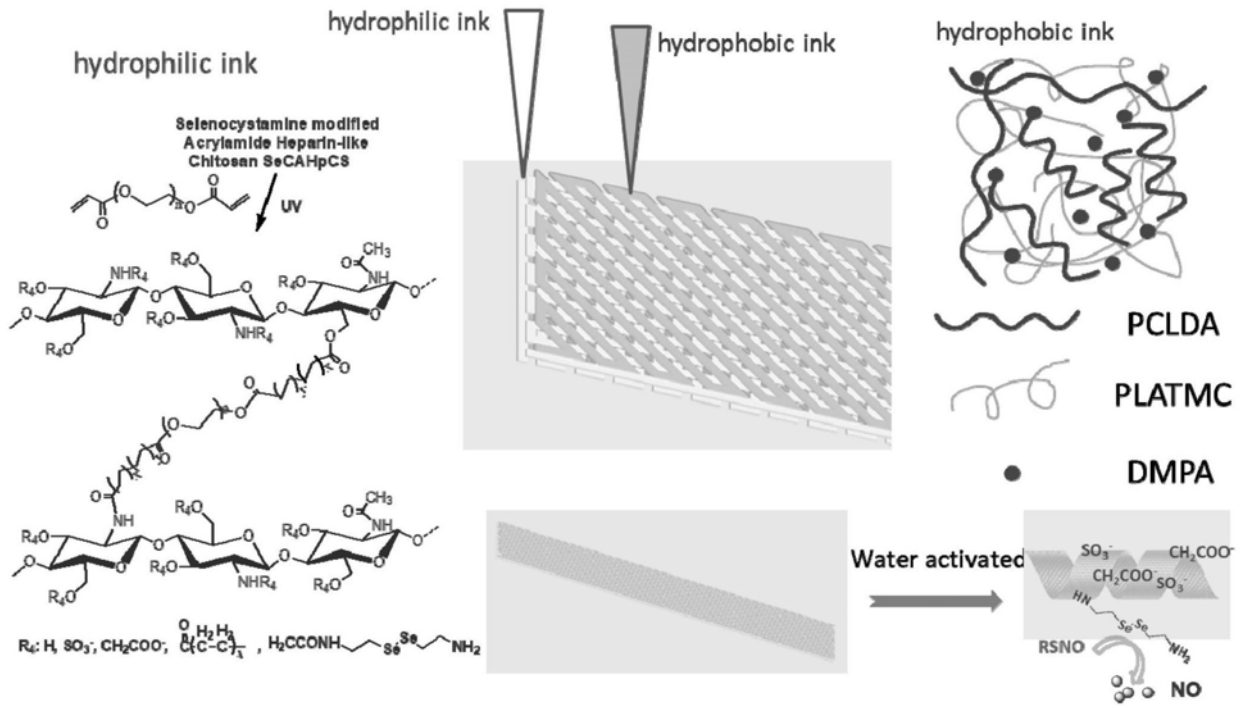


图4