

一枚“纯净”心血管支架诞生记

●本报记者 孙丹宁

在人类与心血管疾病的漫长斗争中,心脏支架的发明与应用是一个非常重要的转折点。这根微小却至关重要的金属网状管,为无数患者堵塞的血管撑起一片“天地”,为血流重建通道,守护着他们的生命与健康。然而,这位“卫士”的材质本身,也潜藏着一丝风险,一种名为“镍”的金属元素,对部分人群而言,可能从“守护神”变为致敏原。

近日,采用中国科学院金属研究所原创材料制造,并与企业合作开发的全球首款高氮无镍不锈钢心血管支架产品正式获得国家药品监督管理局注册批准,标志着这一全球首创产品正式获准进入中国市场,将为我国广大心血管疾病患者,尤其是镍过敏患者,提供更安全有效的介入治疗新选择。

“这条路我们走了20多年,背后是我们团队科研人员直临床痛点、持之以恒的坚守与探索。”团队负责人、金属所研究员杨柯说,“我们的目标,是让所有存在镍过敏困扰的患者能够找到专属于自己的‘守护神’。”

潜伏于医疗器件中的“隐形威胁”

镍是一种银白闪亮的金属元素,常被加入钢铁材料中,起到提高性能的重要作用。从日常生活中使用的硬币、首饰、眼镜架、牛仔裤扣,到各种厨房餐饮用品,乃至部分植入医疗器械,它几乎无处不在,堪称工业领域的“多面手”。

然而,这位“多面手”对部分人群而言却潜藏健康威胁。据统计,镍过敏是全球最常见的接触性过敏之一,其典型症状包括接触部位的皮肤红肿、剧烈瘙痒、丘疹或湿疹,严重时甚至可能出现水泡和渗液,是一种典型的IV型迟发型过敏反应。

“镍过敏人群大约在10%左右,尤其在女性中比例较高,很多人甚至并未意识到自己对镍过敏,比如戴一些首饰、腰带的时候会发生皮肤红肿,日常生活中容易恢复,因此常常被忽视。”团队主要成员王青川副研究员说,“但医用器械一旦引发镍过敏,后果可能严重得多。一般含镍的器械对镍过敏患者是禁用的。”



高氮无镍不锈钢心血管支架。

受访者供图

在医疗领域,介入支架技术已成为治疗心血管狭窄最有效的手段之一,其使用的金属材料会直接影响疗效和长期安全性。目前,市场上主流的心脏支架材料是316L不锈钢和L605钴铬合金。然而,这两种材料中都含有一定比例的镍元素,含量通常在10%以上。对镍过敏患者而言,植入此类支架后会使血管发生再狭窄的风险显著上升。

“21世纪初期,心血管支架在我国依赖于进口,价格昂贵。我原本是做钢铁材料研究的,注意到这一点以后,我就想着能不能把方向延伸到心血管支架制造。此后,我们团队成功地开发了316L不锈钢心血管支架,并于2003年获得中国首个相关产品注册证。”杨柯回忆道。成功开发出国产316L不锈钢支架后,他的目光并未停留于此。“在开发过程中,我们注意到了镍过敏这一现象。尽管并不是所有的镍过敏患者都必须接受支架治疗,但这确实构成了一个医疗风险,不容忽视。”

这在当时看来或许“小众”,却直指患者安全的深层需求,成为了团队创新的起点——开发一种完全不添加镍元素的生物相容性更优的新型医用不锈钢材料,为患者锻造一面更为“纯净”的生命之盾。

“以氮代镍”的破局之路

然而在传统不锈钢材料中,镍是确保材料稳定组织结构和良好加工性能的关键元素。去除镍,意味着必须找到另一种元素来替代其作用,同时还要确保新材料具备优异的力学性能、耐腐蚀性和生物相容性。

“以氮代镍这一思路早在上世纪就有人提出了,所以在寻找替代材料的时候,我们第一时间就想到了氮元素。”

杨柯说。

然而,这条创新之路充满挑战。在材料设计上,氮在传统意义上通常被视为钢铁材料中的杂质元素,要实现有效替代,必须使氮在钢中均匀分布,做到精准调控,最大限度地抑制其不利影响。

“我们引入了热力学计算与先进的实验研究方法,放弃了传统的镍当量公式,建立了能够准确预测组织结构稳定性的氮当量公式,确保高氮无镍不锈钢具有稳定的奥氏体组织,避免出现铁磁性。”王青川表示,“与其他合金元素常常以固态形式存在不同,纯氮在常温常压下以气体的形式存在,空气中78%是氮气,进入钢后才成为了固体的重要组成部分,所以氮在钢中的作用也很特殊。我们发现氮在不锈钢基体和钝化膜中以特殊的团簇形式存在,这些团簇对不锈钢的优异性能发挥了关键作用。这些新发现突破了以往基于传统含镍不锈钢的认识,对利用高氮合金化思想指导新型高性能材料开发十分重要。”

采用“以氮代镍”的材料设计策略后,杨柯团队开发出我国首个高氮无镍医用奥氏体不锈钢新材料($Fe_{18}Cr_{13}Mn_3Mo_1N$),其中不锈钢中的氮含量在0.8%以上,不锈钢性能达到了国际先进水平。

“以氮代镍后,不锈钢获得了更优的生物相容性。另外,在几乎不降低塑性的同时,其强度大幅提升至316L不锈钢的2倍,与L605钴铬合金相当,保障了支架更高的力学安全性。”王青川介绍道,“一般来说,材料的强度和塑性是一对矛盾体,比如陶瓷拥有高强度,但是很脆;塑料柔韧性很高,但是强度很低。高氮无镍不锈钢兼具高强度和高塑性的特性,使支架在保证足够支撑力的前提下,大幅减少支架壁厚度及其对血管的刺激作用,同时具有更好的柔顺性,从而更有利于血管内皮修复,降低心血管狭窄发生风险,临床的操作性和适应性更强。”

然而,材料的成功仅仅是“万里长征第一步”。

作为第一个“吃螃蟹”的医疗器械,评审极为谨慎严格。“越是新……你提供的证据就越多。”杨柯说。从材料性能表征、生物安全性评价,到产品有效性验证,再到最终的大规模临床试验,团队需要提供海量、严谨的数据。他们最终在全国多家医院招募上千例患者进行临床试验,完成了有效数据收集工作。

科学研究要直面“痛点”

高氮无镍不锈钢心血管支架创新产品获得市场“准入证”后,对于团队来说并非终点,而是新征程的起点。

谈及该产品的市场意义,杨柯表示:“从理论上讲,高氮无镍不锈钢具备显著的材料优势,尤其针对镍过敏人群,它提供了一种更安全、更可靠的支架解决方案。”他进一步强调,该创新材料的应用远不止于心血管领域,未来还可拓展至脑血管支架、骨科植入物等多个医疗方向,临床应用的潜力巨大。

回顾20余年研发历程,杨柯将创新医疗器械的成功归结为两大核心要素:一是精准识别临床痛点,二是持之以恒的科研坚持。“做生物材料,关键要直面真实的临床需求,致力于解决问题而不是回避问题。”他表示,“科研人员必须深入一线,了解医生和患者需要解决的实际问题。仅仅停留在文献层面,或盲目追逐热点,很难实现真正有价值的转化。”

找准痛点后,坚持才是后续实现突破的关键。杨柯坦言,从材料研制、产品开发到注册申报,整个过程漫长且充满挑战,“没有坚持,前期所有努力都可能归零”。

虽然年近退休,但是杨柯的创新步伐并未停歇。他目前正积极推进具有抗感染功能的新型金属骨科植入器械创新产品的注册申报,旨在破解植入医疗器械相关感染的临床难题。

“我们还有很多事情要做,希望帮助更多的原创医疗器械产品找到落地应用的出口。”他也期待团队未来能够在“继承中发展”,聚焦于具有全球意义的创新生物材料及应用,推动它们从实验室走向手术台,造福更多患者。