

岛津 XPS 技术表征聚合物心脏支架

XPS-007

摘要：支架心血管介入治疗已经成为治疗冠心病最为有效的方法，在支架表面涂覆消炎药可以削弱免疫反应的发生。本文通过XPS技术分析载药心脏支架表面药物的含量及分布情况，并对支架在磷酸缓冲盐溶液(PBS)中不同浸没时间后的情况进行了分析，观察其在磷酸缓冲盐溶液中老化的情况以及药物溶解的情况。

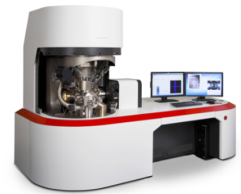
关键词：冠心病 心脏支架 X射线光电子能谱 (XPS)

支架心血管介入治疗已经成为治疗冠心病最为有效的方法，然而血栓形成和增生等外来装置植入的病理反应仍然存在。随着科技的发展，聚合物支架已逐渐取代钢铁支架，目前已经出现了由生物可吸收聚合物材料制成的新系列支架，但是血栓和增生等外来植入的病理反应仍未解决。目前，可以通过在支架表面涂覆消炎药物的方法，来抑制这种免疫反应以及随后的心血管再狭窄反应的发生。

本文研究了一种载药聚合物支架的表面药物组成及分布情况。支架由聚乳酸(PLA)制成，表面添加了一定剂量分子结构式为 $C_{51}H_xNO_{13}$ 的消炎药。通过XPS技术检测表面药物的含量信息，并且使用氩原子团簇离子枪溅射进行深度剖析，分析药物在支架结构内部的分布情况。此外还对支架在磷酸缓冲盐溶液(PBS)中不同浸没时间后的情况进行了分析，观察随时间老化的影响以及药物迁移到溶液中的趋势。

实验方法

使用岛津公司配备有多模式气体团簇离子枪(GCIS)的AXIS Supra型X射线光电子能谱仪进行分析测试。激发源选用单色Al靶($Al K\alpha$, 1486.6 eV)，分析区域为110 μm 直径圆形区域，刻蚀参数选用10kV Ar_{1000+} 团簇模式，刻蚀速率经过PLA薄膜标准样品进行校正。



结果与讨论

将聚合物支架引入到仪器分析室，在腔上(abluminal)和腔下(luminal)表面上检测X射线光电子能谱。典型支架结构如图1所示。

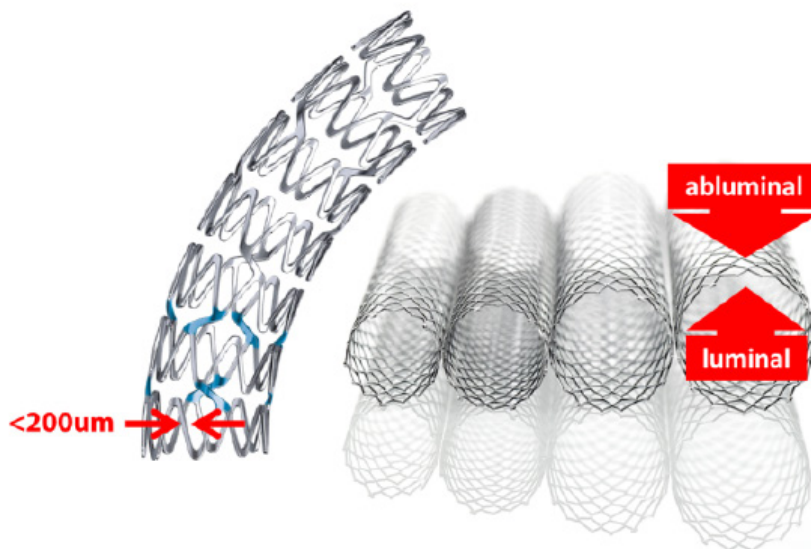


图1 聚合物心脏支架结构图

由于支架样品直径较小（通常小于 200 μm ），采用选区采谱进行分析，分析面积大小为 110 μm 直径的圆形。样品上下表面都采集了 3 个点进行分析，以评估药物覆盖的均匀性。聚合物支架和药物都主要含有碳和氧元素，此外药物含有浓度 1.5 at.% 的氮元素，所以以氮元素作为评估药物在支架表面分化情况的标记物质。表 1 是支架上下表面测到的 3 个点的元素含量结果，根据氮元素推算的药物浓度列于表 1 下方。图 2 是载药聚合物支架的腔上表面的 XPS 全谱图。从表 1 可以看出，腔上表面上药物的平均浓度（52.5 at.%）较下表面（37.8 at.%）高，这与制造过程是一致的。

表 1 支架上下表面的元素分析结果

SPOT	ELEMENT	ATOMIC CONC. [%]	
		Abluminal	Luminal
1	C 1s	74.78	73.17
	N 1s	0.84	0.73
	O 1s	24.2	25.33
2	O 1s	23.48	25.42
	N 1s	0.79	0.65
	C 1s	75.69	73.77
3	O 1s	25.34	22.07
	N 1s	0.83	0.41
	C 1s	73.3	76.16
mean N conc.		0.82	0.59
drug conc. %		52.5	37.8

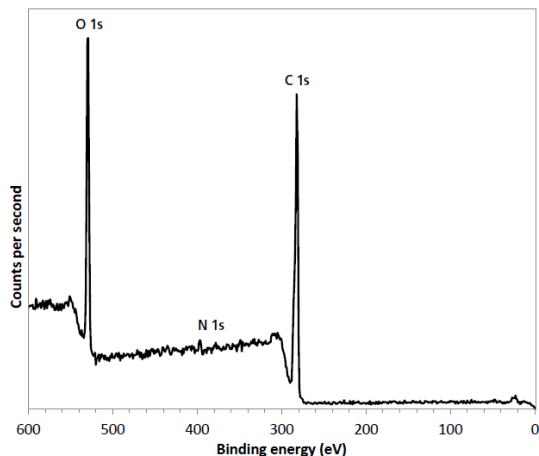
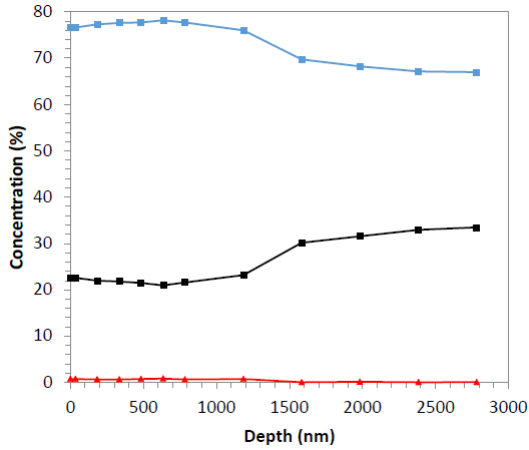
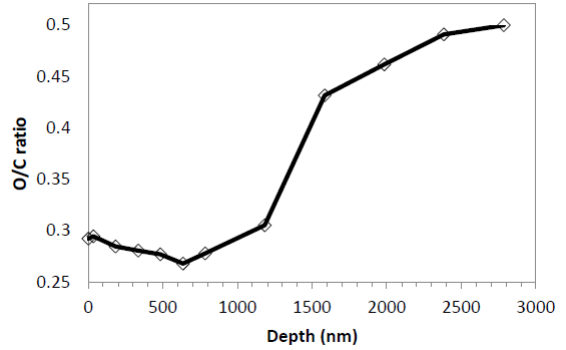


图 2 载药聚合物支架的上腔表面的 XPS 全谱图

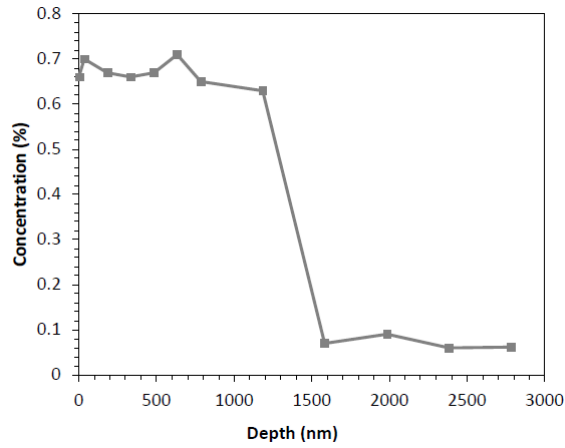
为了研究药物从支架外表面到支架内部的分布，使用了 Ar_{n+} 团簇离子枪深度剖析技术。用团簇枪逐层剥离样品表面并进行采谱分析。采用 10kV Ar_{1000+} 团簇模式进行刻蚀，该模式可以以较快的速率刻蚀，减少实验时间，防止药物与聚合物支架的化学结构改变。表面元素的含量随深度的变化情况如图 3(a) 所示。图 3(b) 显示了 C/O 比随深度的变化情况。N 元素含量的变化情况如图 3(c) 所示。从图中可以看出，药物在支架外表面具有均匀的分布，当到达支架内部时 N 元素含量明显下降，由此推算出药物层的厚度大约为 1.8 微米。



(a) C(蓝色), O(黑色), N(红色)



(b) C/O 比



(c) N 元素

图 3 支架外表面在 10kV Ar_{1000+} 刻蚀条件下的表面元素随深度的变化情况

常规研究支架老化和药物迁移影响的方法是将其浸入磷酸缓冲盐溶液，浸入不同时间后，用高效液相色谱法 (HPLC) 测试溶液，分析药物从支架上溶出到溶液中的情况 [1]。这种方法虽可以确定离开支架的药物含量，不能确定支架中剩余的药量以及它们的分布情况。本文通过 XPS 深度剖析技术可以进行这项研究。将支架浸入 PBS 中 1-3 个月 (1M, 2M 和 3M)，随后进行干燥，然后进行 XPS 深度分析。图 4 显示了不同浸入时间后样品中氮元素含量随深度的变化情况。从图中可以看出，所有浸入 PBS 后的支架表面的 N 含量都降低了，这表明支架表面药物存在较大的溶解。深度剖析结果显示，浸入后的样品在第一次刻蚀循环后 N 元素含量有突然的小幅下降，这可能是由于清除了表面的含 N 的污染吸附。此后刻蚀循环中的氮浓度降低到约 0.1 at.% 以下。但在刻蚀到表面以下 100nm 后，浸入后的支架中氮的含量再次显著上升，这表明尽管在近表面区域中药物存在较大溶解，但在支架内部仍存在大量药物。随着进一步的刻蚀，可以看到与原支架类似的变化情况，氮元素浓度先达到峰值并随后减小。随着在 PBS 中浸入时间的增加，支架中氮含量的峰值有所降低。

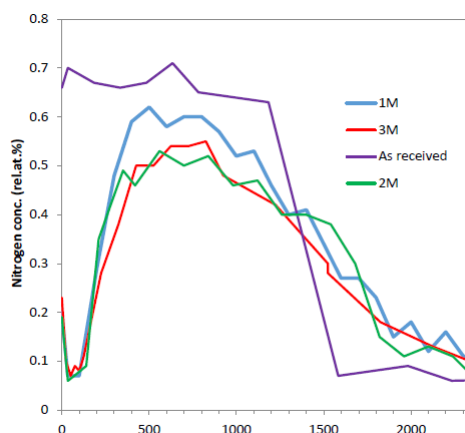


图 4 浸入 PBS 后支架的深度剖析情况

浸入后的支架相较于原支架，药物层和支架之间的界面不再那么尖锐 — 深度剖析曲线平滑的拖尾可以表明这一点 — 这可能是由于支架在 PBS 溶液中的腐蚀造成的。随着在 PBS 中浸入时间的延长，支架表面总的氮含量在减小。这些分析结果将有利于将来对溶解机理动力学的研究。

■ 结论

本文使用 XPS 选区分析和 Ar_{n+} 团簇深度剖析来研究涂覆在生物可吸支架表面的消炎药物的分布。对支架的近表面的药物浓度、药物层厚度和药物分布进行了详细的表征，并进行了老化实验观察药物从支架溶解到 PBS 中的情况。结果表明在分析新型生物材料方面 XPS 是一种有效的分析手段。AXIS Supra 优秀的能谱性能使我们可以较高的精度下检测低含量元素，GCIS 多模式团簇离子枪能量最高可达 20 keV，可以以较快速率对聚合物材料进行刻蚀分析，同时不对其造成损伤。

参考文献

[1] N. A. Lockwood et al., Journal of Biomaterials Science 21 (2010) 529-552.