

镍钛合金材料在心脏瓣膜置换领域的应用和研究

孙福俊

(上海翰凌医疗器械有限公司 上海市 201803)

摘要：近年来心脏瓣膜置换领域蓬勃发展，国内多款介入瓣膜产品获批上市。镍钛合金材料因其独具特色的形状记忆性能、超弹性、生物相容性等，成为瓣膜支架材料的首选。文中重点介绍镍钛合金作为介入瓣膜支架的工作原理，在瓣膜置换领域的应用，国内外镍钛合金管材现状，以及探索研究支架热处理工艺从而得出最佳工艺参数，并对镍钛合金未来研究的发展方向进行了展望。

关键词：镍钛合金；心脏瓣膜置换；热处理工艺；自膨胀支架

1. 前言

1963年，美国海军军械研究室无意间发现近等原子比的镍钛合金在室温变形状态与点燃的香烟头相接触后会自动弹直，研究者将这一现象命名为形状记忆特性，并称这种合金为NiTiNOL(Nickel Titanium Navy Ordnance Laboratory)，即镍钛合金。镍钛合金作为典型的形状记忆合金材料，在过去的60多年的时间里，因其超弹性、形状记忆性、高阻尼性、耐腐蚀性、显影性、核磁共振成像(MRI)兼容性以及良好的生物相容性等优点，获得了广泛地研究和应用^[1-2]。此外，与不锈钢等材料相比，镍钛合金的弹性模量与骨组织更为接近，因此使用镍钛合金材料可以有效缓解人体植入物的应力屏蔽问题。

2. 镍钛合金的特性

镍钛合金包括随温度可逆转变的马氏体态、奥氏体态和应力诱导相变特性^[3]，形状记忆性能属于热相变，超弹性属于应力诱发马氏体相变。图1为镍钛合金材料应力应变曲线图^[4]。当对镍钛材料施加应力时，在一定程度的弹性变形后，材料发生应力诱导马氏体相变；当应力去除后，马氏体发生逆转变，变为奥氏体。实际上，当超弹性镍钛合金被冷却到一个临界温度以下，它也会改变其晶体结构。因此，镍钛合金可以在“低温相”(马氏体相)中进行塑性变形，再加热至转化温度以上，可以恢复其原来的形状。

3. 镍钛合金在心脏瓣膜置换领域的应用

基于形状记忆性、超弹性，镍钛合金自问世以来已广泛应用于各类植入、介入类医疗器械，成为医疗器械领域最炙手可热的材料之一，依靠这种特性研发的镍钛合金自膨胀血管支架，在植入人体血管后，马氏体向奥氏体转变，支架自动扩张，从而撑开血管，达到血液流通的目的。特别是在心脏瓣膜领域，因其对瓣膜支架三

维形状及压缩尺寸的特殊要求，更适合镍钛合金的形状记忆性和超弹性的应用，进而利用计算建模和模拟仿真设计镍钛合金瓣膜支架，并评估其可压握性、回缩性和疲劳性能，提高了心脏瓣膜支架的安全性及有效性，加速推进了心脏瓣膜领域创新器械的发展革新。

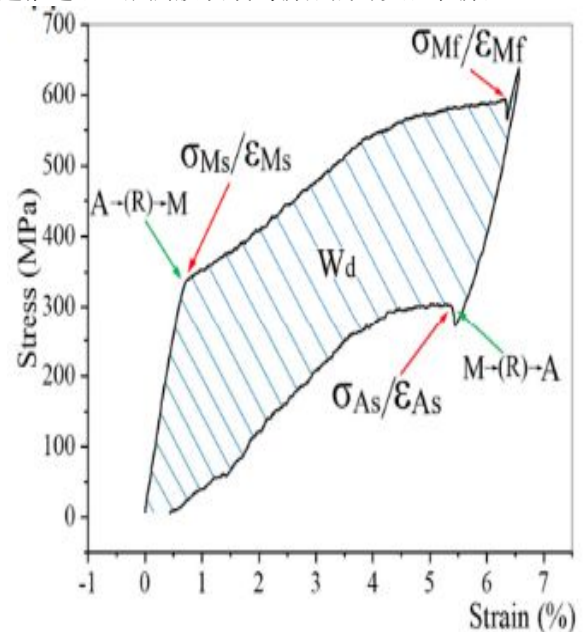


图1 镍钛合金材料应力应变曲线

经导管心脏瓣膜置换术(包括TAVR等)，是经股动脉(或其他通路)送入介入导管，将人工心脏瓣膜输送至相应位置，从而完成人工瓣膜置换，恢复瓣膜功能。手术无需开胸，创伤小、术后恢复快，是心脏瓣膜领域中的一项目革命性新技术。

心脏瓣膜支架以两种支架形式为主^[5-7]，一种是球囊扩张支架，一种是自膨胀支架，二者区别详见表1。相较于球囊扩张支架，镍钛合金自膨胀支架因其相变特性，在大变形后，具有不易发生弹性恢复、对管腔损伤小等优势，成为心脏瓣膜领域支架材料的主流选择之一。

表 1 球囊扩张支架与自膨胀支架的区别

支架类型	材料	扩张方式	结构设计	植入性能
球囊扩张瓣膜支架	钴铬合金	球囊扩张	短支架设计, 冠脉瓣周漏风险小, 堵塞风险小	径向支撑力大, 永久起搏器植入率低
自膨胀瓣膜支架	镍钛合金	自膨胀	以长支架为主, 可回收重复释放容错率高, 瓣膜释放过程阻挡血流通道风险小	无弹性恢复现象, 径向支撑力小, 管腔损伤小

利用镍钛合金材料自膨胀支架的特性, TAVR 手术准备过程中通常会用冰水

(低于奥氏体向马氏体转变结束 M_f 温度点) 预处理瓣膜支架, 即让支架冷却到 M_f 温度点以下, 可以轻松地将支架压握在极小尺寸的输送系统中, 在这个过程中, 输送系统尺寸越小, 可以适用于更多血管较细的患者。输送系统进入动脉血管后, 温度为 37°C , 超过 A_f 温度点 (奥氏体转变结束温度), 镍钛合金支架呈现奥氏体态, 自膨胀恢复到压握前的尺寸, 锚定在人体主动脉瓣环处。如图 2 所示, 利用差示扫描量热仪 (DSC) 记录支架随温度相转变的过程, 可以准确测量镍钛合金支架的 M_f 温度点和 A_f 温度点, 辅助瓣膜支架的体外装载和体内释放。

DSC 曲线

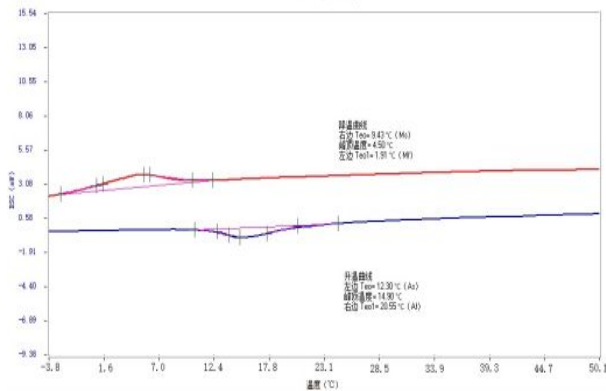


图 2 镍钛合金支架材料 DSC 曲线

近些年来, 国内外研究机构依旧在利用镍钛合金进行心脏瓣膜支架的创新研究, 并逐渐将研究成果转化到临床应用^[8-9]。放眼全球, 目前已批准上市的心脏瓣膜, 除少数球囊扩张瓣膜外, 绝大多数多以镍钛合金自膨式支架为瓣膜主体, 国内除了爱德华兹生命科学公司生产的的经导管主动脉瓣膜 SAPIEN 3, 其余获得国家药监局

批准上市的经导管主动脉瓣膜植入物的支架部分均由镍钛合金材料制成, 归属于自膨胀类型的支架^[10-11]。

4. 国内外镍钛合金管材现状

尽管镍钛合金在心血管支架领域应用广泛, 但截至目前, 镍钛合金原材料管材仍主要依赖于进口。研究表明, 镍钛合金相变温度对镍原子 (Ni) 占比非常敏感, 镍原子含量每增加或减小 0.1%, 相变温度就会降低或升高 10°C 左右, 这种特性使得制造和加工性能均匀且具有可重复性能的镍钛合金十分困难。因此, 镍钛合金铸锭的熔炼需要精确控制温度、时间等参数, 以确保合金成分均匀和纯净。

此外, 合金中杂质的尺寸和数量也会直接影响镍钛合金支架的疲劳寿命和耐久性。相信在不久的将来, 随着工艺优化和原材料纯度控制水平的提高, 国内研究机构可以开发出含有更少或更小杂质的镍钛合金管材, 逐步实现镍钛合金管材尤其是大管径管材的进口替代。

5. 瓣膜支架用镍钛合金材料的热处理研究

5.1 实验材料与方法

以外径 7mm , 壁厚 0.5mm 的近等原子比的镍钛合金管材 ($\text{Ni}_{50}\text{Ti}_{50}$) 为原料, 通过激光切割后得到瓣膜支架的半成品, 热处理工艺分为预扩张和定型, 逐步预扩张至外径 13mm 、 18mm 、 21mm 和 24mm , 定型尺寸为 30mm , 每个步骤的预装温度为 450°C , 支架定型温度在 $450\sim 550^\circ\text{C}$ 之间, 保温时间 10min 。定型后的支架经过喷砂和电化学抛光, 最终制备外径 23mm 的瓣膜支架样品, 依次取样在径向力测试仪 (TTR2 型) 进行径向支撑力和回缩性能测试, 测试温度 37°C , 每个样品循环测试 10 次; 在差示扫描量热仪 (DSC-500B 型) 上进行相变温度 (奥氏体转变结束温度 A_f) 测试, 升降温区间 $-10^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$, 升温速率为 $10^\circ\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, 采用切线法计算相变温度。将工艺参数对应的径向支撑力、回缩率和相变温度进行统计, 如下表 2 和图 3 所示。

表 2 热处理工艺对瓣膜支架性能的影响

工艺参数/ $^\circ\text{C}$	径向支撑力/ N	回缩率	相变温度/ $^\circ\text{C}$	
预扩	450	77.4	3.3%	43.2
定型	450	93.1	6.6%	28.1
预扩	450	143.1	18.9%	18.4
定型	550			

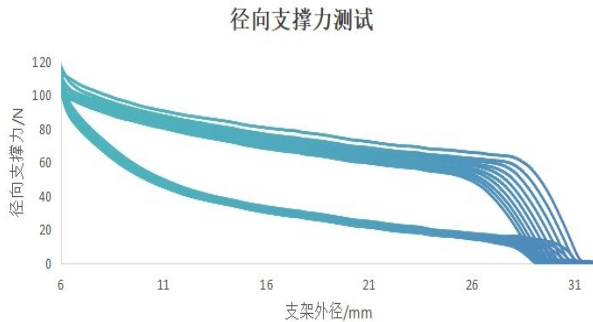


图3 最优热处理工艺参数下的支架径向力测试图

5.2 实验结果

从测试数据可知，热处理定型温度对径向支撑力、回缩率和奥氏体转变结束温度的影响较大，定型温度越高，径向支撑力越大，回缩率也越大，奥氏体转变结束温度 A_f 越低，从临床应用的角度出发， A_f 点应低于人体温度（ 37°C ）才能保证植入后完全转变成奥氏体状态，此时支架完全自膨撑开；同理，回缩率反映的是支架在心脏收缩期和舒张期的瓣环处锚定后抵抗变形的能力，回缩率越小证明抵抗变形能力强，尺寸越稳定，减少了瓣膜移位造成的堵塞、再手术的风险。综上所述，镍钛合金瓣膜支架热处理定型最佳温度是 500°C 。

6. 研究展望

随着我国人民生活水平的提高，老年瓣膜病患者也随之越来越多，介入瓣膜相对于外科瓣膜来说，具有创伤小、恢复时间短等优势，TAVR 手术量呈现逐年增多的趋势。镍钛形状记忆合金在临床应用中的安全、有效性已得到业内的广泛认可^[12]，但在心脏介入瓣膜置换领域仍需进一步探索。国内研究机构应该进一步优化镍钛合金的熔炼技术和管材加工技术，开发出耐久性更好的合金材料，以期在不久的将来国产镍钛合金管材可以实现代替进口；同时，研发机构应该加大瓣膜器械方面的创新，设计出更具个性化，更加便捷操作的医疗器械，为心脏瓣膜病患者带来更大的福音。

参考文献：

[1] 郑玉峰, 赵连城. 生物医用镍钛合金[M].
[2] Gar í Crespi í, Carles, New Nickel-Titanium alloys for biomedical applications[D]. Universitat de Barcelona, Barcelona, 14th June 2021.
[3] Swadhin Kumar Patel, Biswajit Swain, Rakesh Roshan. A brief review of shape memory effects and

fabrication processes of NiTi shape memory alloys[J]. Materials today Proceedings, 2020;33:5552-5556.

[4] Zifan Wang, Joris Everaerts, Enrico Salvati. Korsunsky, Evolution of thermal and mechanical properties of nitinol wire as a function of ageing treatment conditions[J]. Journal of Alloys and Compounds. 2020;819:153024.

[5] Chen Pan, Yafeng Han, and Jiping Lu, Structural design of vascular stents: A review[J]. Micromachines, 2021;12:770:1-26.

[6] Mohamed Abdel-Wahab, Martin Landt, Franz-Josef Neumann, et al. 5-Year Outcomes After TAVR With Balloon-Expandable Versus Self-Expanding Valves[J]. JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS. 2020;13(9):1071-1082.

[7] Philippe Pibarot. The CHOICE Between Self-Expanding and Balloon-Expandable Valves for Transcatheter Aortic Valve Replacement[J]. JACC: CARDIOVASCULAR INTERVENTIONS. 2018;11(24):2519-2522.

[8] Luca Testa, Antonio Popolo Rubbio, Matteo Casenghi, et al. Transcatheter Mitral Valve Replacement in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era[J]. Journal of the American Heart Association. 2019;8:e013352.

[9] XiaoPing Ning, JingYi Cao, MengXing Li, et al. Transjugular Transcatheter Tricuspid Valve Implantation of LuXValve Bioprosthesis in a Preclinical Model[J]. Journal of Cardiovascular Translational Research. 2022 Sep 23.

[10] 潘文志, 周达新, 葛均波. 经导管主动脉瓣置换术在我国的发展现状及中西方差异[J], 心电与循环, 2016年第35卷第6期:390-400.

[11] 郭帅, 张斌, 吴永健, 经导管主动脉瓣置换术的最新进展[J], 中国医刊, 2020年第55卷第1期:4-7.

[12] 尹玉霞, 王鲁宁, 郝树斌等. 医用镍钛记忆合金在微创介入领域的应用[J]. 中国医疗设备, 2019年第34卷06期 VOL.34, NO06.

基金项目：十四五国家重点研发计划资助（项目编号：2022YFC2409200）

孙福俊（1987年7月生），男，山东定陶，汉族，中级职称，硕士研究生，主要研究方向为医用材料和医疗器械的开发应用