

열가소성 폴리우레탄 및 젤라틴 혼합 나노섬유 코팅 스텐트 그래프트의 효과

류대성¹, 원동성¹, 최 현², 박정훈^{1*}

서울아산병원 의공학연구소¹, 세종대학교 기계공학과²

Efficacy of Thermoplastic Polyurethane and Gelatin blended Nanofibers-coated Stent-graft in the Porcine Iliac Artery

Dae Sung Ryu¹, Dong-Sung Won¹, Hyun Choi², Jung-Hoon Park^{1*}

¹Biomedical Engineering Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Korea

²Department of Mechanical Engineering, Sejong University, Korea

*jhparkz@amc.seoul.kr

Abstract

Synthetic stent grafts composed of expanded polytetrafluoroethylene, polyethylene terephthalate and polyurethane are characterized by poor endothelialization, high modulus, and low compliance, leading to thrombosis and intimal hyperplasia. Nanofibers (NFs) coating manufactured by electrospinning (ES) can be adequately durable if appropriate polymeric composition and thickness of the coating layer are designed. Thermoplastic polyurethane (TPU) and gelatin (GL) are excellent tissue engineering biomaterial for improve the strength of the electrospun matrices. TPU and GL blended NF coating has been investigated as a composite 3D matrix for stent-grafts; however, this composition has not yet been studied *in vivo*. Therefore, the purpose of this study was to investigate the efficacy and durability of the TPU and GL blended NFs-coated stent-graft in the porcine iliac artery.

1. 연구 배경

합성 혈관 및 스텐트 그래프트(Synthetic vascular and stent-grafts)는 흔히 대동맥 협착, 동맥류, 혈관 천공, 외상성 손상 및 혈액투석과 같은 혈관 질환을 치료하기 위한 외과적 및/또는 최소 침습적 중재적 치료에 널리 사용되어왔다 [1]. 하지만, 기존의 스텐트 그래프트 제작에 사용되는 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리우레탄 등은 불량한 내피화, 낮은 순응도를 보여 혈전증 및 혈관 내막 증식을 유발하는 것으로 보고되어왔다. 스텐트 그래프트의 장기간 개통성을 유지하며, 혈전증 발생을 감소시키기 위해서는 신속한 내피화, 우수한 기계적 특성, 혈전에 대한 저항성 및 생체 적합성을 갖추는 것이 중요하며, 기존 스텐트 그래프트가 해결해야 할 과제이며, 유망한 대안으로 작용할 수 있다[3].

전기방사(ES)는 피막의 두께 제어에 특화되어 있고, 생체의학 및 조직 공학 응용분야에서 널리 사용되는 다용도 기술이다. ES를 통해 제작되는 나노섬유(NF)는 여러 합성 또는 천연 생체 재료인 폴리락타이드, 폴리카프로락톤, 폴리글리콜산, 콜라겐, 키토산 및 젤라틴 등이 사용된다[4]. 이중 젤라틴(GL)은 생분해성, 생체적합성, 세포 부착 및 증식 촉진 능력, 낮은 면역원성 등의 고유한 특성을 가진 우수한 조직 공학 재료이며, 생분해율이 낮은 열가소성 폴리우레탄(TPU)과 혼합하면 혈관 임플란트 분야에서 유용한 효과를 기대할 수 있다는 생체 외 연구[5]와 NF의 피막화를 통한 혈관 그래프트로의 사용 가능성을 연구한 사례도 보고되었다[6]. 하지만, 아직 동물과 같은 인체와 가장 유사한 해부학적 구조를 가진 생체 내에서는 연구되지 않았다.

따라서, 본 연구의 목적은 돼지 장골동맥에서 TPU 및 GL을 혼합하여 NF로 코팅된 스텐트 그래프트의 효과를 조사하였다.

2. 연구 방법

본 연구를 진행하기 위해 직경 6mm, 길이 30mm의 자가

팽창형스텐트를 0.127mm 두께의 니티놀 와이어로 제작했으며, ES 장치에 고정한 후 공급속도 1ml/h, 전압 15kV, 콜렉터 회전 속도 750rpm, 콜렉터와 분사구 사이의 거리 15cm, 전기방사시간 30min의 조건으로 TPU와 GL이 혼합된 NF를 분사 코팅하여 스텐트 그래프트를 제작하였다(그림 1). 스텐트 그래프트를 생체 내로 전달하기 위한 전달 시스템은 외경 6Fr, 사용길이 500mm로 제작되었다.

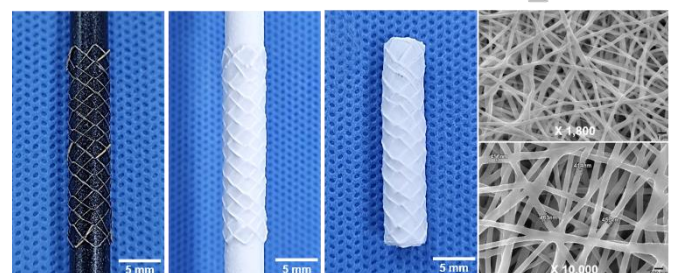
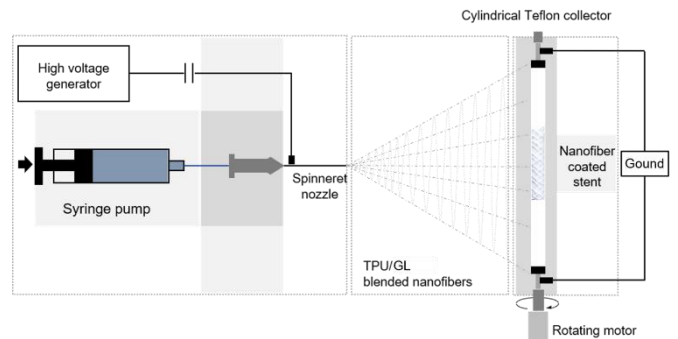


그림 1. 전기방사 모식도 및 TPU/GL 혼합 NF 스텐트 그래프트 스텐트 그래프트의 혈관 내 신생내막두께, 혈전생성률 등을

평가하기 위해 총 12마리의 평균 체중 36.7kg 돼지를 사용했으며, 초음파장비를 이용해 대퇴동맥을 천자한 후 형광투시 유도 하에 총 12개의 왼쪽 장골동맥 상부에 각각 스텐트 그래프트를 삽입하였다(그림 2). 초기 개통성, 스텐트 이동, 혈관 폐색 등을 평가하기 위해 스텐트 삽입 전과 삽입 후의 혈관조영술을 수행하였으며, 지속적인 추적관찰과, 육안검사, 조직학적분석을 위해 7일차(6마리), 28일차(6마리)에 혈관조영술을 시행한 뒤 각각 희생하였다. 희생한 돼지의 왼쪽 장골동맥을 적출하여 육안검사를 통해 혈전생성율을 주관적으로 판단했으며, Hematoxylin & Eosin(H&E)과 Masson's trichrome(MT)로 염색하였다. H&E를 이용하여 혈관 내 신생내막증식 두께와 염증세포의 침윤정도를 8개의 지점에서 측정 후 평균을 냈으며, MT를 통해 콜라겐 침윤정도를 측정했다. 신생내막증식두께, 염증세포 침윤정도, 콜라겐 침윤정도는 밀도와 분포도에 따라 주관적으로 판단하였다. (1: 경증; 2: 경증에서 중등도; 3: 중등도; 4: 중등도에서 중증; 5: 중증)

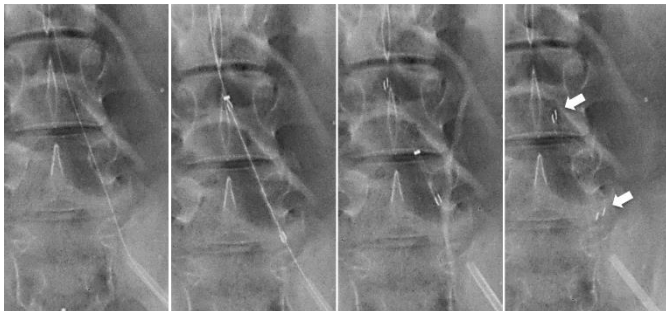


그림 2. 형광 투시 유도 TPU/GL 혼합 NF 스텐트 그래프트 시술

3. 연구 결과

TPU/GL 혼합 NF 코팅 스텐트 그래프트를 스텐트 관련 합병증 없이 성공적으로 시술했으며, 혈관조영술을 통해 28일까지 혈관 폐색 없이 개통성을 유지하고 있음을 확인하였다. 하지만, 스텐트 삽입 직후 보다 삽입 후 7일과 28일차에 혈관 내강이 상당히 증가했으며($p < 0.001$), 혈전으로 인해 좁아진 혈관 내강을 확인하였다. 또한, 확보한 장골동맥의 육안검사 결과, 7일차부터 경미한 혈전이 발생하여 28일차에는 심각한 혈전증이 발생했음을 확인하였다(그림 3).

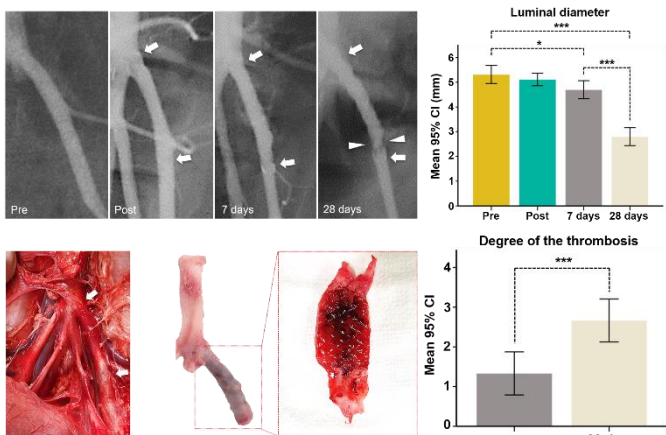


그림 3. 돼지 장골동맥의 혈관조영 및 육안검사 결과

조직병리학적 분석을 진행한 결과, 스텐트 그래프트를 삽입한 왼쪽 장골동맥에서 신생내막증식두께, 염증세포 침윤정도 및 콜라겐 침윤정도가 7일차에 비해 28일차에 상당히 증가한 것을 확인하였다($p < 0.001$)(그림 4). 결과적으로, TPU와

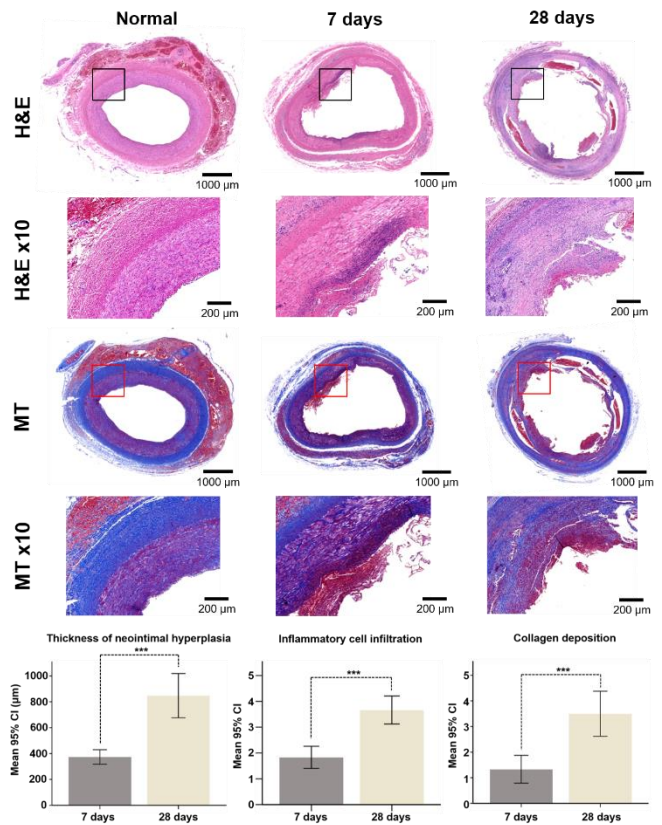


그림 4. H&E 및 MT 조직병리학적 결과

GL을 혼합 NF 코팅 스텐트 그래프트를 삽입한 돼지의 장골동맥에서 신생내막증식과 혈전증이 관찰되었지만, 스텐트 관련 합병증 없이 28일 동안 개통성을 성공적으로 유지함을 확인하였으며, 전기방사를 이용한 합성/천연 생체재료의 혈관 내 그래프트로의 적용 가능성에 대해서는 추가적인 연구가 지속적으로 필요할 것으로 판단된다.

4. Acknowledgements

본 연구는 산업통상자원부와 한국산업기술진흥원의 "국제공동기술개발사업"의 지원을 받아 수행된 연구결과임 [P0016047].

5.참고 문헌

- [1] Qureshi, Moquet A et al. Endovascular management of patients with Takayasu arteritis: stents versus stent grafts. Seminars in vascular surgery vol. 24,1 (2011): 44-52.
- [2] Hu, Jin-Jia et al. Construction and characterization of an electrospun tubular scaffold for small-diameter tissue-engineered vascular grafts: a scaffold membrane approach. Journal of the mechanical behavior of biomedical materials vol. 13 (2012): 140-55.
- [3] Vatankhah, Elham et al. Electrospun tectophilic/gelatin nanofibers with potential for small diameter blood vessel tissue engineering. Biopolymers vol. 101,12 (2014): 1165-80.
- [4] Ding, Fuyuan et al. Emerging chitin and chitosan nanofibrous materials for biomedical applications. Nanoscale vol. 6,16 (2014): 9477-93.
- [5] Chernonosova, Vera S et al. Mechanical Properties and Biological Behavior of 3D Matrices Produced by Electrospinning from Protein-Enriched Polyurethane. BioMed research international vol. (2018): 1380606.

[6] Detta, Nicola et al. Novel electrospun polyurethane/gelatin composite meshes for vascular grafts. *Journal of materials science. Materials in medicine* vol. 21,5 (2010): 1761-9.