

AI辅助可降解血管支架PLLA改性剂生成与筛选

游凌森^{1,2†}, 郭余俊^{3†}, 彭子粟^{1,2†}, 王文彤^{1,2†}, 沈雳^{1,2*}, 葛均波^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海市心血管病研究所, 心脏病全国重点实验室, 国家卫生健康委缺血性心脏病重点实验室, 国家放射与治疗(介入)临床医学研究中心, 中国医学科学院病毒性心脏病重点实验室, 上海 200032

2. 复旦大学生物医学研究院, 上海 200030

3. 复旦大学生物医学工程创新学院, 上海 200438

† 同等贡献

* 联系人, E-mail: shen_li@fudan.edu.cn; jbge@zs-hospital.sh.cn

2026-03-17 收稿, 2026-04-02 修回, 2026-04-13 接受, 2026-04-14 网络版发表

国家自然科学基金(T2288101)资助

摘要 近年来, 可降解血管支架(bioresorbable vascular scaffold, BVS)基体材料聚左旋乳酸(poly(L-lactic acid), PLLA)在支撑性、柔顺性与降解行为之间的协同优化问题受到广泛关注. 传统依赖经验判断和单因素试错的改性路径往往周期较长、成本较高, 且难以在较大候选空间中实现高效筛选. 本研究构建了一套AI辅助的多目标计算筛选 workflow, 用于PLLA共混改性剂的候选生成与筛选. 在相容性、柔顺性、亲水性、安全性约束及合成可及性等条件下, 系统生成并评估了超过38000个分子提案, 去重后保留22089个唯一候选分子. 筛选结果表明, 聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)衍生酯类分子在所设多目标约束下更易进入高分区域. 进一步地, 本文结合物理启发模型对代表性候选体系进行了聚合物层级评估. 结果表明, 5 wt%~12 wt%可作为后续实验重点考察的配比范围, 其中约8.5 wt%可作为代表性中间配比; 在模型设定下, 共混体系的玻璃化转变温度接近生理温度范围. 与此同时, PEG样醚键的引入可能提高水分传输能力, 从而使体系相对于纯PLLA呈现更短的相对降解时间尺度. 上述结果为PLLA基可降解支架材料的改性设计提供了可优先验证的候选分子家族及可实验检验的配比范围.

关键词 聚左旋乳酸(PLLA), 可降解血管支架(BVS), 人工智能, 分子生成, 共混改性

可降解血管支架(bioresorbable vascular scaffold, BVS)旨在病变血管重建早期提供必要的机械支撑, 并在血管功能恢复后逐步降解吸收, 从而避免永久性金属植入物长期留存所带来的慢性炎症、血管顺应性受限及远期再干预等问题^[1,2]. 聚左旋乳酸(poly(L-lactic acid), PLLA)因具有较好的生物相容性、可加工性和可降解性, 被广泛认为是可降解血管支架的重要候选基体材料之一^[3,4]. 然而, PLLA体系的进一步应用仍受多项相互耦合材料要求的限制: 材料既需要在植入早期维持足够的径向支撑和初始刚度, 又需要具备一定的韧性和延展性以降低脆性失效风险, 同时其

降解过程还应尽可能与血管修复时间窗相协调^[5,6]. 因此, 如何在支撑性、柔顺性与降解行为之间实现更合理的平衡, 仍是可降解血管支架材料研究中的关键问题.

围绕上述问题, 已有研究尝试通过共聚改性、共混增塑、结晶调控及加工工艺优化等策略改善PLLA的综合性能^[7,8]. 然而, 对于支架材料而言, 任何配方或工艺参数的变化往往会同时影响玻璃化转变温度、链段运动能力、相容性、结晶行为、吸水性及水解动力学等多个层面, 并进一步影响材料的初始力学表现、服役稳定性及长期降解行为^[9]. 这意味着, 候选分子结

引用格式: 游凌森, 郭余俊, 彭子粟, 等. AI辅助可降解血管支架PLLA改性剂生成与筛选. 科学通报, 2026, 71: 4653–4662

You L, Guo Y, Peng Z, et al. AI-assisted generation and screening of PLLA modifiers for bioresorbable vascular scaffolds (in Chinese). Chin Sci Bull, 2026, 71: 4653–4662, doi: [10.1360/CSB-2026-0332](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0332)

构、添加比例、加工路径与最终器件性能之间并非简单线性关系,而是一个高维、强耦合且受多重约束支配的复杂优化问题。传统依赖经验判断和单因素试错的研发路径,不仅周期较长、成本较高,而且难以在较大候选空间中快速筛选出兼顾安全性、工程可实施性与多目标性能平衡的候选体系^[10]。

近年来,人工智能技术的发展为复杂材料体系的快速搜索和多目标优化提供了新的可能^[11~13]。结合知识抽取、受约束分子生成、性质预测和多目标决策的算法框架,有望提升候选设计与预筛效率,推动材料研发由经验驱动向数据驱动转变。

在聚合物材料研究领域,人工智能方法的应用正在不断深化。其研究重点已由通用的结构—性质预测,逐步扩展到候选生成、逆向设计和自动化筛选等方向。已有研究表明,机器学习和生成式模型可用于从聚合物结构中学习性质规律,并在目标性能约束下提出具有较高新颖性和可合成潜力的候选体系。与此同时,自动化实验与高通量计算流程的结合,也在推动聚合物研发由经验驱动向数据驱动演进^[14,15]。尽管如此,现有工作仍多面向通用聚合物体系或单一性能优化任务,对于可降解血管支架这类同时受支撑性、柔顺性、相容性与降解时序共同约束的植入型聚合物材料,仍缺少兼顾分子生成与聚合物层级理论评估的一体化研究框架。

尽管融合自动化表征的无人实验室(self-driving laboratories)正在成为材料科学的重要发展方向^[16,17],但对于可降解血管支架这类对服役行为高度敏感、实验成本较高的医疗器械材料而言,在实验之前开展严格的计算预筛与理论评估仍具有重要意义。如何在虚拟筛选阶段建立合理的物理与化学约束,缩小候选范围,并进一步评估其在聚合物层面的潜在影响,是提升此类材料研发效率的关键环节。

基于此,本研究以PLLA共混改性为示范场景,围绕可降解血管支架材料研发需求,构建了一套AI辅助的多目标筛选与物理启发分析 workflow。围绕柔顺性、相容性、亲水性、安全性和工程可行性等约束条件,平台首先结合大模型辅助约束设定与REINVENT框架进行候选分子生成和多目标筛选,并识别出聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)衍生酯类分子作为值得重点关注的候选家族。随后,本文进一步引入包含Fox共混方程、Flory-Huggins理论与Fick扩散分析的代理分析框架,对代表性候选体系(PLLA/AI-Ester-1)的聚合物层

级行为进行了理论评估。本工作的目标并非直接给出器件性能定论,而是为后续实验研究优先筛选候选分子,并提出可进一步验证的配比范围。

1 材料与方法

1.1 计算筛选 workflow 与候选配方确定

为在可降解血管支架材料复杂的“结构—性质—服役行为”耦合空间中开展高效的理论筛选,本研究构建了一套完全基于计算的AI辅助与物理启发分析 workflow(图1)。该框架主要包括候选分子生成模块和下游筛选分析模块两个部分。前者负责在预设的化学与物理约束条件下连续生成候选分子;后者则通过“高通量初筛—聚合物层级分析”的递进机制,对候选体系进行进一步评估。具体而言,该模块首先围绕柔顺性、相容性、亲水性、安全性及工程可实施性等指标,对候选分子进行综合打分与排序;随后,再利用基于物理模型的代理分析方法,对代表性候选体系进行聚合物层级的趋势评估。通过这一 workflow,本文实现了由分子候选生成到聚合物行为分析的衔接,并据此提出了值得进一步实验检验的候选分子及配比范围。

1.2 基于大模型与REINVENT的候选分子生成与多目标优化

为在较大的化学空间中探索满足多重约束的PLLA共混改性剂,本研究构建了结合大模型辅助约束设定与REINVENT生成框架的自动化分子设计流程^[18]。该模块采用面向多样性的强化学习策略,在预设探索周期内推动候选分子持续生成并逐步收敛。评分函数综合考虑了相容性、柔顺性、适度亲水性、结构安全性及合成可及性等因素。首先,在化学结构约束方面,优先保留含酯键结构,以提高与PLLA基体相容的可能性;同时,对含氮、卤素、硫、磷等结构单元以及游离羧酸和刚性环状结构设置惩罚或排除条件,以作为较为保守的安全性及结构筛选规则。其次,在性质约束方面,通过提高可旋转键相关得分来促进链段柔顺性,并将脂水分配系数($\log P$)控制在0.5~3.5的目标区间,以兼顾柔顺性与适度亲水性。最后,为兼顾未来转化可行性,本文引入合成可及性评分(SA score)^[19]作为工程实施相关指标,对评分大于4的候选分子给予惩罚。基于上述多目标评分,系统筛选出综合表现较优的候选结构,并将其用于后续聚合物层级分析。

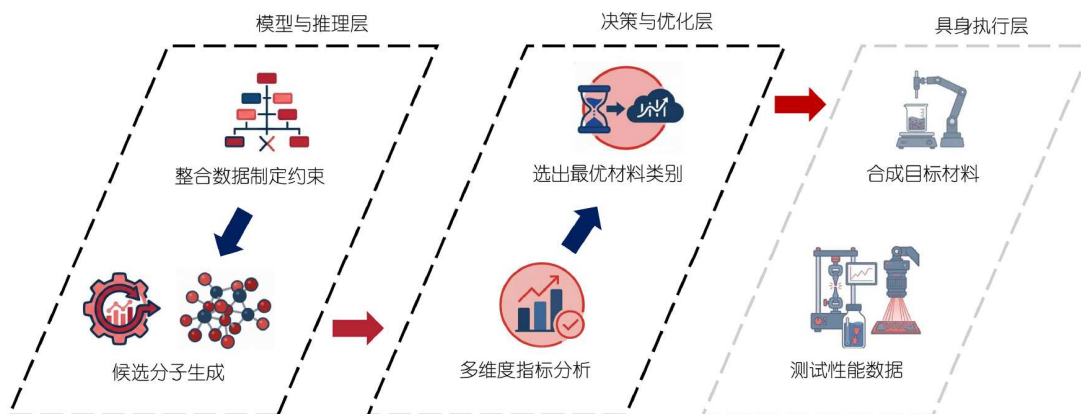


图 1 面向可降解血管支架材料设计的AI辅助纯计算筛选与分析 workflow. 该 workflow 主要包括两个模块: 左侧为候选分子生成模块, 用于在预设的物理化学约束下生成候选分子; 中部为筛选与分析模块, 用于对候选分子进行多目标评分、排序及代表性体系的聚合物层级分析; 右侧灰色部分表示后续实验合成与验证的潜在拓展方向, 不属于本文实际开展的研究内容. 黑色虚线框表示本文的纯计算研究边界, 箭头表示从分子生成到材料层面分析的数据传递路径. 本图所有图像元素由 Gemini 3 Flash Image 生成

Figure 1 AI-assisted purely computational workflow for the screening and analysis of bioresorbable vascular scaffold materials. The workflow consists of two main modules: a candidate molecule generation module for generating molecules under predefined physicochemical constraints, and a screening and analysis module for multi-objective scoring, ranking, and polymer-level analysis of representative systems. The gray section on the right represents potential future extensions to experimental synthesis and validation, which are not included in the present work. The black dashed box indicates the scope of the purely computational study, and the arrows denote the data flow from molecular generation to materials-level analysis. All the image elements in this figure were generated by Gemini 3 Flash Image

在分子生成与筛选过程中, 分子结构解析、有效性验证及部分物理化学性质计算均基于开源化学信息学工具 RDKit 完成^[20].

1.3 聚合物层级物理启发分析

基于前期筛选结果, 优势候选主要富集于 PEG 衍生酯类分子家族. 结合分子结构特征、合成可行性及 PLLA 共混改性的应用背景, 本文选取 AI-Ester-1 作为代表性候选分子. 为评估其对 PLLA 体系的潜在影响, 本文构建了由 Fox 共混方程^[21]、Flory-Huggins 理论^[22] 和 Fick 扩散分析^[23] 组成的物理启发分析框架. 首先, 利用 Fox 共混方程估算不同添加比例下体系玻璃化转变温度的变化趋势, 对于二元共混体系, 其表达式可写为:

$$\frac{1}{T_g} = \frac{w_{\text{PLLA}}}{T_{g,\text{PLLA}}} + \frac{w_{\text{add}}}{T_{g,\text{add}}}, \quad (1)$$

其中, w_{PLLA} 与 w_{add} 分别表示 PLLA 与候选添加剂的质量分数, $T_{g,\text{PLLA}}$ 与 $T_{g,\text{add}}$ 分别表示对应纯组分的玻璃化转变温度. 根据式(1)可对不同添加比例下体系 T_g 的变化趋势进行估算, 结果表明 5 wt%~12 wt% 可作为值得重点考察的配比范围, 其中约 8.5 wt% 可作为代表性中间配比.

其次, 采用 Flory-Huggins 理论结合 Hildebrand 溶解

度参数^[24], 对候选分子与 PLLA 的相容性倾向进行定性评估. 其混合自由能可表示为:

$$\frac{\Delta G_{\text{mix}}}{RT} = \frac{\phi_{\text{PLLA}}}{N_{\text{PLLA}}} \ln \phi_{\text{PLLA}} + \frac{\phi_{\text{add}}}{N_{\text{add}}} \ln \phi_{\text{add}} + \chi \phi_{\text{PLLA}} \phi_{\text{add}}, \quad (2)$$

其中, ϕ_{PLLA} 为体积分数, N_{add} 为相对聚合度, χ 为相互作用参数. 进一步地, χ 可结合 Hildebrand 溶解度参数差异进行近似估算:

$$\chi \approx \frac{V_{\text{ref}}}{RT} (\delta_{\text{PLLA}} - \delta_{\text{add}})^2, \quad (3)$$

其中, δ_{PLLA} 与 δ_{add} 分别表示 PLLA 与候选添加剂的溶解度参数, V_{ref} 为参考摩尔体积. 依据式(2)和式(3), 可对候选分子与 PLLA 的热力学相容性趋势进行定性判断.

最后, 基于 Fick 扩散分析讨论候选分子引入后水分传输及相对降解时间尺度的变化趋势, 其基本形式为:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = D \nabla^2 C, \quad (4)$$

其中, C 为水分浓度, D 为有效扩散系数. 由扩散主导过程的特征时间尺度关系:

$$t_c \sim \frac{L^2}{D}. \quad (5)$$

可知, 在特征长度 L 一定时, 扩散系数的增大通常对应更快的水分传输过程. 基于此, 本文进一步讨论候选分子引入后体系相对降解时间尺度的变化趋势.

需要指出的是,上述分析旨在提出可供实验检验的配方范围和机制假设,而非替代实际器件服役条件下的实验评价。

2 结果与讨论

2.1 强化学习驱动的多目标定向进化与相空间收敛

为评估强化学习框架在受约束化学空间中的筛选能力,本文首先考察了多目标定向进化过程中综合评分的群体统计变化趋势。如图2(a)所示,在初始探索阶段,候选分子的综合评分中心趋势整体较低;随后,均值与中位数在约80~100个生成步内快速上升,并在后续迭代中进入相对稳定的平台区。与此同时,10%~90%分位带表明,不同生成步中候选分子得分仍存在一定离散性,说明模型在向高分区域富集的同时,仍保留了部分结构探索能力。总体而言,该结果表明强化学习过程实现了由低分随机探索向高分约束空间定向富集的演化。

综合得分中心趋势的提升伴随着候选分子属性分布的重组。图2(b)表明,与初始随机生成的分子群体相比,最终阶段的候选分子在柔顺性、亲水性、合成可及性、安全性相关约束及与PLLA相关的结构相容性等指标上呈现出更均衡的分布特征,说明该工作流程能够在多重约束条件下富集综合表现较优的候选体系。进一步分析关键性质指标的动态变化可以发现,模型在控制亲水性与提高柔顺性之间实现了较为协调的平衡(图S1)。由图2(c)可见,候选分子的 $\log P$ 分布在迭代过程中逐步收敛至预设目标区间,避免了过度疏水或过度亲水的极端结构;由图2(d)可见,可旋转键数量整体呈增加趋势,说明模型更倾向于保留有利于链段运动的柔性结构单元。初始阶段与最终阶段的二维相空间分布(图2(e, f))进一步表明,模型由早期的分散探索逐步转向在“较高柔顺性—适度亲水性”区域内的定向富集。总体而言,这些结果支持该算法在所设评分规则下富集多目标综合性能较优候选分子的能力。

2.2 计算筛选 workflow 在受约束分子空间中获 PEG 衍生酯优势候选家族

为在兼顾柔顺性、相容性、亲水性、安全性约束及工程可实施性的前提下筛选适用于 PLLA 共混改性的候选体系,本文利用所构建的多目标计算平台在受约束分子空间中开展了系统探索。经生成、有效性检

查与严格去重后,共获得22089个唯一候选分子。UMAP降维结果^[25](图3(a))显示,相较于分布更分散的标准脂肪族酯类,含PEG基序的衍生酯在UMAP二维嵌入空间中呈现出更紧密的聚集趋势。核密度结果(图3(b))进一步表明,含PEG候选分子的综合评分分布整体向高分区偏移,说明该类分子在当前评分体系下表现出更明显的高分富集趋势。

对筛选结果的进一步分析表明,PEG衍生酯类候选分子的相对优势主要体现在其在较高柔顺性与适度亲水性之间显示出更有利的权衡特征。由图3(c)可见,标准脂肪族酯在可旋转键数量增加的同时, $\log P$ 往往上升较快;相比之下,含PEG基序的候选分子在提高柔顺性相关描述符时,其 $\log P$ 增幅相对较缓。图3(e, f)显示,PEG衍生酯在可旋转键数量分布上整体高于标准脂肪族酯;图3(g)进一步表明,在柔顺性较高的候选子集中,PEG衍生酯仍能保持相对较低的 $\log P$ 分布。综合考虑综合得分、二维性质空间中的分布特征及结构可解释性,本文选取AI-Ester-1作为代表性候选分子,并用于后续聚合物层级分析。

2.3 物理启发分析提示了后续实验验证的候选配比范围

在获得优势候选分子家族后,本文进一步对PLLA/AI-Ester-1共混体系进行了聚合物层级的物理启发分析。如图4(a)所示,基于Fox共混方程的计算结果表明,随着候选分子添加量增加,共混体系的玻璃化转变温度整体呈下降趋势。模型结果提示,5 wt%~12 wt%可作为值得重点考察的配比区间,其中约8.5 wt%可作为具有代表性的中间配比。在该范围内,体系 T_g 下移至接近生理温度。这提示体系的链段活动能力可能增强,并可能带来更有利的柔顺性调节趋势。需要说明的是,这一趋势是否能够转化为宏观韧性提升,仍需结合材料结构演化与力学表征进一步验证。基于Fick扩散分析的结果(图4(b))进一步提示,引入候选酯类后,体系可能表现出更快的水分传输,并在相对降解时间尺度上呈现前移趋势。以10 wt%配比为例,代理模型对应曲线相较于纯PLLA明显前移,并落入更接近6~18个月目标窗口的范围。与此同时,随着添加比例继续提高,材料的初始刚度和承载能力可能进一步下降。因此,候选分子的作用并非简单呈现“添加越多越优”的关系,而是存在需要在支撑性、柔顺性与降解行为之间进行综合权衡的配比范围。

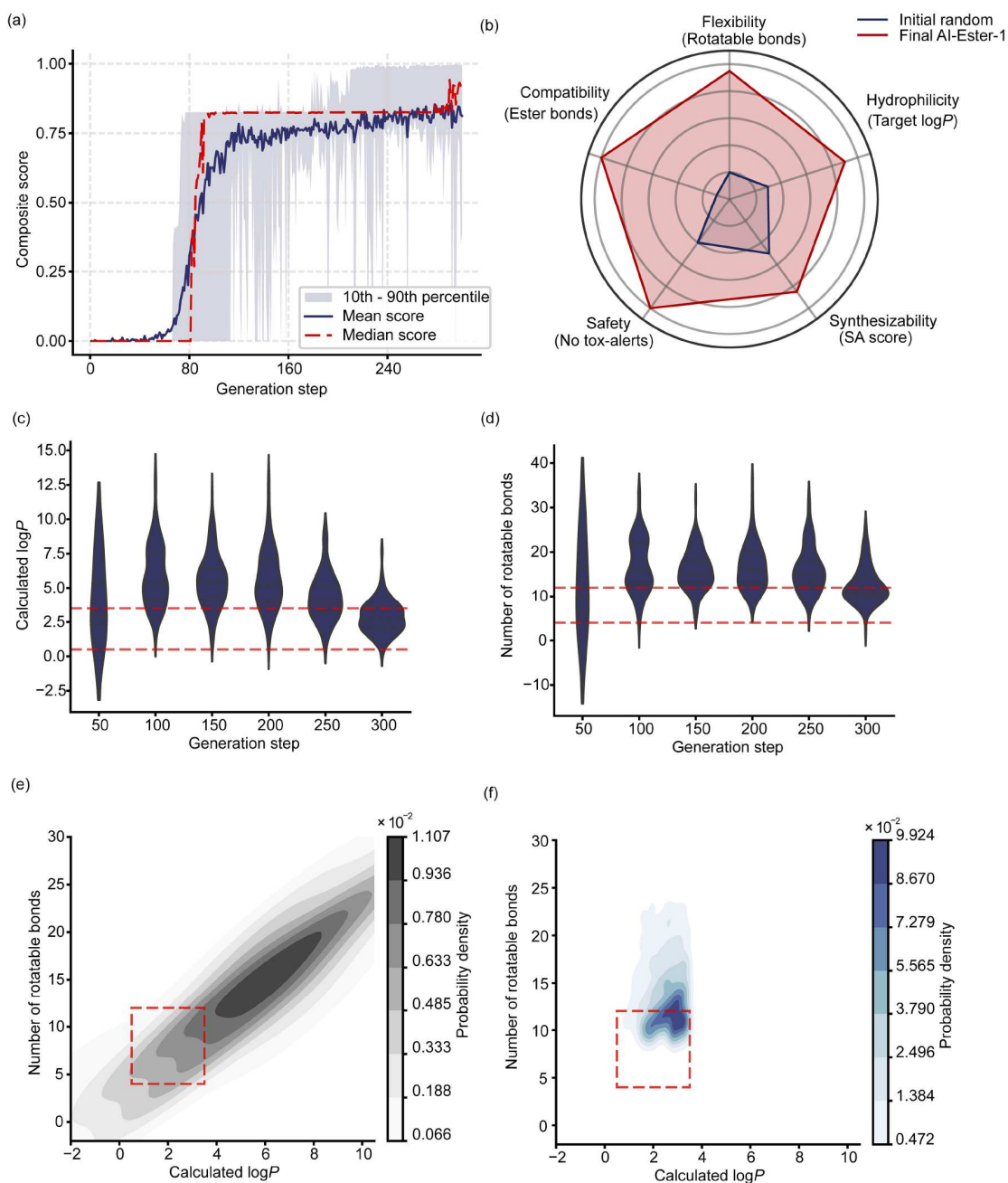


图 2 强化学习驱动的PLLA共混改性剂多目标定向进化与相空间收敛过程. (a) 综合评分在生成过程中的群体统计收敛曲线, 包括均值、中位数及10%~90%分位区间; (b) 初始随机分子与最终优选候选分子在柔顺性、亲水性、合成可及性、安全性约束及结构相容性等指标上的属性分布雷达图; (c) 候选分子logP在生成过程中的动态分布; (d) 候选分子可旋转键数量在生成过程中的动态分布; (e) 初始探索阶段(steps 1~50)候选分子在“亲水性—柔顺性”二维相空间中的分布; (f) 最终收敛阶段(steps 250~300)候选分子在该二维相空间中的分布. 虚线框表示建议关注的目标性质区域

Figure 2 Reinforcement-learning-driven multi-objective directed evolution and phase-space convergence of candidate PLLA blending modifiers. (a) Population-level convergence of the composite score during generation, shown as the mean, median, and 10th–90th percentile interval; (b) radar plot showing the property distributions of the initial randomly generated molecules and the final prioritized candidates in terms of flexibility, hydrophilicity, synthetic accessibility, safety-related constraints, and structural compatibility; (c) dynamic distribution of logP for candidate molecules during the generation process; (d) dynamic distribution of the number of rotatable bonds for candidate molecules during the generation process; (e) distribution of candidate molecules in the two-dimensional hydrophilicity-flexibility phase space during the initial exploration stage (steps 1–50); (f) distribution of candidate molecules in the same two-dimensional phase space during the final convergence stage (steps 250–300). The dashed boxes indicate the target property region of interest

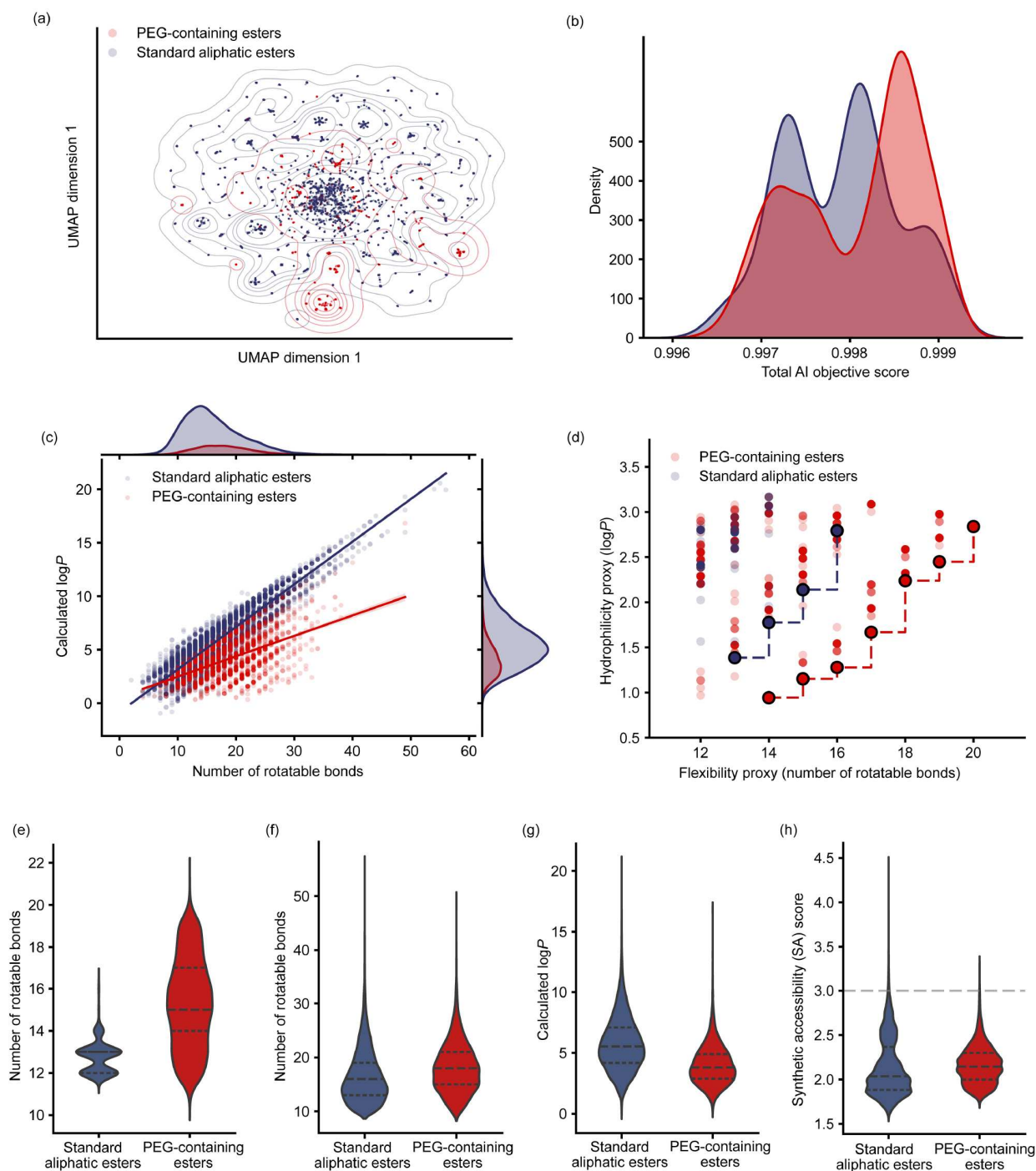


图 3 AI驱动的多目标筛选结果表明PEG衍生酯是PLLA共混改性的优先候选家族。(a) 候选分子在UMAP二维嵌入空间中的投影；(b) 综合评价得分的核密度分布；(c) 不同酯类候选物在柔顺性相关描述符与 $\log P$ 之间的联合分布；(d) 高分候选分子在“柔顺性代理—亲水性代理”二维空间中的Pareto前沿分布；(e, f) 两类候选物在可旋转键数量上的分布比较；(g) 高柔顺性候选子集中 $\log P$ 的分布比较；(h) 两类候选分子的合成可及性(SA score)分布。红色表示含PEG基序候选物，蓝色表示标准脂肪族酯类候选物

Figure 3 AI-driven multi-objective screening identifies PEG-derived esters as a prioritized candidate family for PLLA blending modification. (a) UMAP embedding of candidate molecules in two-dimensional space; (b) kernel density distribution of the composite evaluation score; (c) joint distribution of flexibility-related descriptors and $\log P$ for different classes of ester candidates; (d) category-specific Pareto fronts in the flexibility-proxy-hydrophilicity-proxy space among top-scoring candidates; (e, f) comparison of the distributions of the number of rotatable bonds for the two candidate classes; (g) comparison of $\log P$ distributions within the high-flexibility candidate subset; (h) distribution of synthetic accessibility (SA score) for the two classes of candidate molecules. Red indicates candidates containing PEG motifs, and blue indicates conventional aliphatic ester candidates

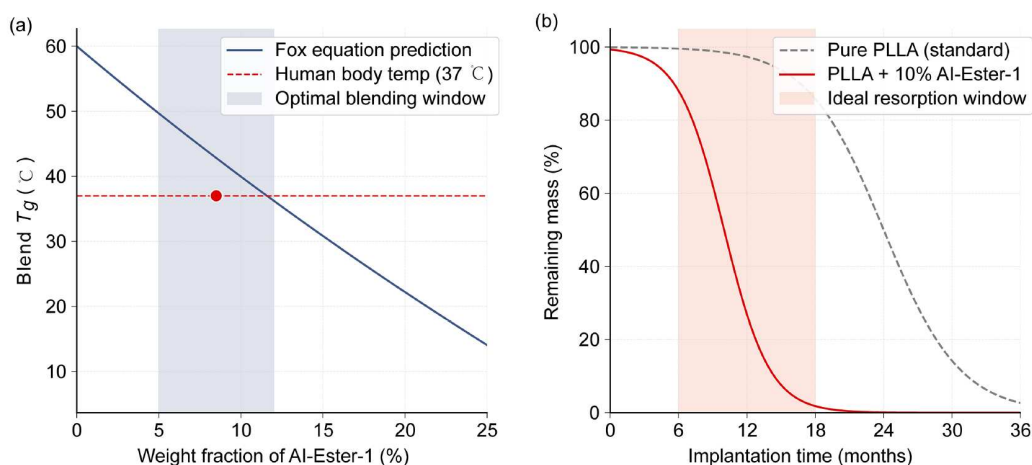


图4 基于物理启发代理模型的PLLA/AI-Ester共混体系聚合物层级分析结果。(a) 基于Fox共混方程的玻璃化转变温度预测曲线; (b) 基于扩散分析的相对降解时间尺度模拟图。在(a)中, 阴影区域表示建议重点考察的5 wt%~12 wt%配比范围, 虚线表示生理温度参考线; 在(b)中, 灰色虚线表示纯PLLA的参考降解曲线, 红线表示加入10 wt%候选酯类后的预测降解曲线, 橙色阴影区表示6~18个月的目标时间范围

Figure 4 Polymer-level analysis of the PLLA/AI-Ester blend system based on a physics-informed surrogate model. (a) Predicted glass transition temperature as a function of composition based on the Fox mixing equation; (b) simulated relative degradation timescale based on diffusion analysis. In (a), the shaded region indicates the recommended composition range of 5 wt%–12 wt% for focused investigation, and the dashed line denotes the reference physiological temperature. In (b), the gray dashed line represents the reference degradation profile of neat PLLA, the red line represents the predicted degradation profile after incorporation of 10 wt% candidate ester, and the orange shaded region indicates the target time window of 6–18 months

结合前期AI筛选结果与聚合物层级分析, 本文在纯计算条件下提出了候选体系的潜在配方空间。与直接给出“最优配方”的判断相比, 本文将5 wt%、8.5 wt%和10 wt%视为具有代表性的实验考察节点: 其中, 5 wt%可作为低添加量起始节点, 重点观察体系是否出现 T_g 下移及链段活动能力增强的早期信号; 8.5 wt%可作为关键中间配比, 重点考察 T_g 接近生理温度时材料的力学响应, 尤其可结合动态热机械分析(dynamic mechanical analysis, DMA)、湿态力学测试和拉伸实验评估其柔顺性调节与韧性变化; 10 wt%可作为较高添加量节点, 用于进一步考察水分传输增强、相对降解时间尺度前移的趋势, 以及初始刚度和承载能力可能下降的风险。10 wt%用于讨论较高添加量下链段活动能力调节趋势及降解行为变化的进一步演化。需要进一步说明的是, 本文所讨论的“柔顺性”主要是基于分子结构描述符所表征的链段活动能力代理, 其结果提示候选分子具有潜在的增塑或增韧价值, 但并不直接等同于共混体系宏观层面的韧性提升。对于PLLA共混体系而言, 这种潜在优势能否进一步转化为实际的力学改善, 还取决于候选分子在基体中的分散相尺寸、界面相容性与界面结合强度、相形态演化, 以及加工诱导取向和结晶行为等多尺度因素。因此, 后续实验除关注 T_g 和

降解趋势外, 还需结合透射电子显微镜(transmission electron microscopy, TEM)或扫描电子显微镜(scanning electron microscopy, SEM)观察相形态与分散尺度, 结合DMA表征链段运动与损耗行为, 并通过拉伸测试评估韧性与延展性, 必要时辅以差示扫描量热法(differential scanning calorimetry, DSC)和X射线衍射(X-ray diffraction, XRD)分析体系的玻璃化转变与结晶结构变化。上述结果为后续材料制备、湿态性能表征及器件层级验证提供了更集中的配方起点。

3 结论

本研究并未局限于单一结构增塑剂的经验性试错开发, 而是系统构建了一条“数字空间高通量寻优—多尺度物理启发预测”的材料研发新范式。面向可降解血管支架在支撑性、柔顺性与降解时序之间的高维耦合矛盾, 传统依赖经验判断的研究路径难以在较大的化学空间中高效筛选兼顾多重约束的候选结构。本文所建立的计算 workflow 在受物理与化学边界约束的条件下, 筛选出PEG衍生酯这一值得重点关注的候选分子家族, 并结合多尺度代理分析提出了后续实验可优先验证的配比范围。

在分子生成与筛选阶段, 多目标优化结果表明, 在

聚左旋乳酸改性设计中, 链段柔顺性与适度亲水性往往存在内在互斥: 传统脂肪族酯类虽能通过增加碳链提升柔性, 但极易触碰极度疏水的惩罚边界, 导致材料降解受阻. 相较于传统脂肪族酯类, 本研究筛选得到的PEG衍生酯类体系在柔顺性与适度亲水性之间表现出更有利的权衡特征. 其结构中醚键的引入, 可能有助于提高链段活动能力, 并使 $\log P$ 保持在相对合适的区间. 上述结果表明, 这类分子在当前评分体系下具有作为PLLA共混改性候选物的潜在优势.

进一步的多尺度代理模型分析, 为虚拟筛选结果向后续工程应用转化提供了理论参考. 该参考主要体现在热力学与动力学两个层面. 基于Fox共混方程、Flory-Huggins理论及Fick扩散分析, 本研究提出了5 wt%~12 wt%的优先考察配比窗口. 其中, 5 wt%可作为低添加量起始节点, 用于观察 T_g 下移及链段活动能力增强的早期响应; 8.5 wt%可作为关键中间配比, 用于重点考察 T_g 接近生理温度时的力学行为与湿态响应; 10 wt%可作为较高添加量节点, 用于进一步评估水分传输增强、相对降解时间尺度前移的趋势, 以及初始刚度下降的潜在风险. 需要指出的是, 这里关于“柔顺性”的判断主要基于分子层面的链段活动能力指标. 该趋势是否能够进一步转化为共混体系宏观层面的韧性提升, 还取决于分散相尺寸、界面相容与界面结合、相形态演化, 以及加工诱导取向和结晶行为等因素. 因

此, 这些配比节点更适合作为后续实验验证的理论起点, 而非对器件层级性能的直接定论. 尽管上述纯数字空间的理论预测展现了极高的工程指导价值, 但本研究结果仍应被审慎地视为先进候选体系的先导预测, 而非最终临床应用潜力的绝对定论. 对于此类植入医疗器械而言, 尤其对于共混体系而言, 分子层面柔顺性指标所提示的潜在优势, 仍需通过相形态、界面结合、分散尺度及结晶行为等材料层表征, 才能进一步判断其是否能够转化为宏观增韧效果. 因此, 本研究所确立的最优候选分子与理论掺杂区间, 旨在为后续配方制备、加工优化与实验验证提供高置信度的先验结构与理论配方蓝图, 从而大幅收窄后期实体试错与实验验证的边界.

综上所述, 本研究以PLLA改性为示范场景, 成功构建并运行了面向可降解血管支架材料研发的AI驱动多目标筛选与多尺度物理预测 workflow. 该平台深度融合了大语言模型认知编排、强化学习分子生成与高分子多物理场代理模型, 在纯虚拟空间内完成了从底层分子创新到宏观服役行为预测的系统推演. 本工作为下一代BVS材料设计提供了一套兼顾安全性、工程实施性与多目标性能平衡的候选筛选思路, 有望实现高配和度(兼具短期适配度与长期和谐度)器械的制造^[26~28]. 与此同时, 也为高端医疗器械材料研发中引入数据驱动方法提供了可参考的方法学框架.

参考文献

- Serruys P W, Chevalier B, Dudek D, et al. A bioresorbable everolimus-eluting scaffold versus a metallic everolimus-eluting stent for ischaemic heart disease caused by *de-novo* native coronary artery lesions (ABSORB II): an interim 1-year analysis of clinical and procedural secondary outcomes from a randomised controlled trial. *Lancet*, 2015, 385: 43–54
- Iqbal J, Onuma Y, Ormiston J, et al. Bioresorbable scaffolds: rationale, current status, challenges, and future. *Eur Heart J*, 2014, 35: 765–776
- Sotomi Y, Onuma Y, Collet C, et al. Bioresorbable scaffold. *Circ Res*, 2017, 120: 1341–1352
- Capuana E, Lopresti F, Ceraulo M, et al. Poly-L-lactic acid (PLLA)-based biomaterials for regenerative medicine: a review on processing and applications. *Polymers*, 2022, 14: 1153
- Weir N A, Buchanan F J, Orr J F, et al. Degradation of poly-L-lactide. Part 1: *in vitro* and *in vivo* physiological temperature degradation. *Proc Inst Mech Eng H*, 2004, 218: 307–319
- Ailianou A, Ramachandran K, Kossuth M B, et al. Multiplicity of morphologies in poly (L-lactide) bioresorbable vascular scaffolds. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113: 11670–11675
- Zhao X, Hu H, Wang X, et al. Super tough poly(lactic acid) blends: a comprehensive review. *RSC Adv*, 2020, 10: 13316–13368
- Nofar M, Sacligil D, Carreau P J, et al. Poly (lactic acid) blends: processing, properties and applications. *Int J Biol Macromol*, 2019, 125: 307–360
- Lyu S P, Untereker D. Degradability of polymers for implantable biomedical devices. *Int J Mol Sci*, 2009, 10: 4033–4065
- Hang R, Yao X, Bai L, et al. Evolving biomaterials design from trial and error to intelligent innovation. *Acta BioMater*, 2025, 197: 29–47
- Butler K T, Davies D W, Cartwright H, et al. Machine learning for molecular and materials science. *Nature*, 2018, 559: 547–555
- Sanchez-Lengeling B, Aspuru-Guzik A. Inverse molecular design using machine learning: generative models for matter engineering. *Science*, 2018, 361: 360–365

- 13 Gómez-Bombarelli R, Wei J N, Duvenaud D, et al. Automatic chemical design using a data-driven continuous representation of molecules. *ACS Cent Sci*, 2018, 4: 268–276
- 14 Patel R A, Webb M A. Data-driven design of polymer-based biomaterials: high-throughput simulation, experimentation, and machine learning. *ACS Appl Bio Mater*, 2024, 7: 510–527
- 15 Sattari K, Xie Y, Lin J. Data-driven algorithms for inverse design of polymers. *Soft Matter*, 2021, 17: 7607–7622
- 16 MacLeod B P, Parlane F G L, Morrissey T D, et al. Self-driving laboratory for accelerated discovery of thin-film materials. *Sci Adv*, 2020, 6: eaaz8867
- 17 Volk A A, Abolhasani M. Performance metrics to unleash the power of self-driving labs in chemistry and materials science. *Nat Commun*, 2024, 15: 1378
- 18 Loeffler H H, He J, Tibo A, et al. Reinvent 4: modern AI-driven generative molecule design. *J Cheminform*, 2024, 16: 20
- 19 Ertl P, Schuffenhauer A. Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions. *J Cheminform*, 2009, 1: 8
- 20 RDKit: open-source cheminformatics. <https://www.rdkit.org>
- 21 Fox T G. Influence of diluent and of copolymer composition on the glass temperature of a polymer system. *Bull Am Phys Soc*, 1956, 1: 123
- 22 Flory P J. Principles of Polymer Chemistry. Ithaca: Cornell University Press, 1953
- 23 Han X, Pan J. A model for simultaneous crystallisation and biodegradation of biodegradable polymers. *Biomaterials*, 2009, 30: 423–430
- 24 Hildebrand J H, Scott R L. The Solubility of Nonelectrolytes. New York: Reinhold Publishing Corporation, 1950
- 25 Healy J, McInnes L. Uniform manifold approximation and projection. *Nat Rev Methods Primers*, 2024, 4: 82
- 26 You L, Chen Y, Zhang Z, et al. The FLOW Framework: a panvascular-on-a-chip platform to model systemic disease and guide panvascular interventional device suitcordance. *Sci Bull*, 2026, 71: 654–670
- 27 You L, Luo Y, Cheng Q, et al. High-suitcordance intelligent fibers for pan vascular disease monitoring-intervention. *Adv Fiber Mater*, 2025, 7: 1042–1072
- 28 You L, Chen Y, Zhang Z, et al. Suitcordance: redefining device evolution for the era of early-onset panvascular disease. *Med Plus*, 2026, 100135

补充材料

图S1 强化学习过程中候选分子关键性质、综合评分及约束合规率的动态演化

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “AI辅助可降解血管支架PLLA改性剂生成与筛选”

AI-assisted generation and screening of PLLA modifiers for bioresorbable vascular scaffolds

Lingsen You^{1,2†}, Yujun Guo^{3†}, Zisu Peng^{1,2†}, Wentong Wang^{1,2†}, Li Shen^{1,2*} & Junbo Ge^{1,2*}

¹ Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, NHC Key Laboratory of Ischemic Heart Diseases China, National Clinical Research Center for Interventional Medicine, Key Laboratory of Viral Heart Diseases, Chinese Academy of Medical Sciences, Shanghai 200032, China

² Institutes of Biomedical Sciences, Fudan University, Shanghai 200030, China

³ College of Biomedical Engineering, Fudan University, Shanghai 200438, China

† Equally contributed to this work

* Corresponding authors, E-mail: shen_li@fudan.edu.cn; jbge@zs-hospital.sh.cn

Poly (L-lactic acid) (PLLA) is widely recognized as a premier matrix material for bioresorbable vascular scaffolds (BVS) due to its excellent biocompatibility and processability. However, optimizing its overall performance remains a formidable challenge, as the material must satisfy multiple, often conflicting clinical requirements. Specifically, a delicate equilibrium is required among maintaining sufficient radial support in the early stages of implantation, exhibiting adequate structural flexibility to prevent brittle fracture, and ensuring a degradation timeline that properly aligns with the natural healing process of the target vessel. Traditional trial-and-error modification strategies, which rely heavily on empirical judgment and single-factor adjustments, struggle to navigate this high-dimensional and highly coupled property space efficiently, leading to prolonged development cycles and elevated costs. To overcome these limitations and accelerate material discovery, this study establishes an integrated, AI-assisted multi-objective computational screening workflow specifically designed for the generation and selection of PLLA blending modifiers. By leveraging a reinforcement learning framework coupled with comprehensive property evaluation, we systematically explored a vast chemical space under strict physicochemical constraints. Our multi-objective scoring functions simultaneously evaluated structural compatibility (prioritizing ester bonds), segmental flexibility (via rotatable bonds), controlled hydrophilicity (targeting specific log P ranges), molecular safety (excluding toxic structural alerts), and overall synthetic accessibility. The continuous generation process yielded over 38000 molecular proposals, which were subsequently deduplicated and rigorously filtered to secure 22089 unique and viable candidates. Analysis of the generative phase revealed a clear convergence toward high-scoring molecular spaces, successfully mitigating the inherent trade-off between polymer flexibility and excessive hydrophobicity. Notably, polyethylene glycol (PEG) -derived esters emerged as the prioritized candidate family. Compared to conventional aliphatic esters, these PEG-derived structures demonstrated a significantly more favorable balance, primarily because the introduction of ether linkages facilitates enhanced chain mobility without violating the necessary hydrophilic boundaries required for controlled degradation. To translate these molecular-level insights into macroscopic polymer behavior, we further subjected a representative candidate system to a physics-informed surrogate evaluation framework encompassing the Fox mixing equation, Flory-Huggins theory, and Fickian diffusion analysis. The theoretical assessment suggests an optimal blending window of 5 wt% to 12 wt% for subsequent experimental validation, with approximately 8.5 wt% serving as a pivotal intermediate ratio. Within this predicted range, the glass transition temperature of the blend approaches physiological temperatures, indicating a potential enhancement in mechanical compliance. Furthermore, diffusion models predict that the incorporation of PEG-like motifs accelerates water permeability, thereby effectively shortening the relative degradation timescale compared to neat PLLA and aligning it closer to the ideal 6-to-18-month clinical window. Ultimately, this purely computational workflow provides high-confidence structural blueprints and formulation starting points for future wet-lab experiments. By bridging molecular innovation with multi-scale physical predictions, this data-driven approach paves the way for designing next-generation BVS materials that achieve optimal device suitcordanace, harmonizing short-term mechanical suitability with long-term biological concordance.

poly (L-lactic acid) (PLLA), bioresorbable vascular scaffold (BVS), artificial intelligence, molecular generation, blending modification

doi: [10.1360/CSB-2026-0332](https://doi.org/10.1360/CSB-2026-0332)