

## 镍钛记忆合金幽门区内支架应用的实验研究

初建国 翟仁友 韩玉成 元月琴 戴定可  
张洪培 周敬强 于平 李嵩

**摘要:**目的:在检验镍钛记忆合金内支架置入幽门区后的开通性、耐腐蚀性和区域组织的生物相容性。材料与方法:健康成犬 6 条,经腹置入镍钛记忆合金内支架于幽门区后,每隔 2 周行钡餐胃肠透视观察内支架开通情况,分别在 2 周、1、2、3、4、及 6 个月不同时间处死。采集标本行肉眼、光镜和电镜观察内支架区组织细胞形态学改变。结果:1、钡餐透视见内支架全部开通、无塌陷和变形;2、光镜见早期粘膜组织充血、水肿及坏死,并见溃疡形成,1~2 个月粘膜组织开始修复,后期粘膜恢复正常;3、电镜见细胞结构由模糊、坏死至增生活跃与恢复正常的演变过程;4、肉眼及电镜观察内支架表面颜色无改变,镍钛支架丝无蚀坑。结论:该支架除具备形状记忆功能、超弹性、耐腐蚀、耐磨性能外,还有极佳的生物相容性,组织的异物反应轻微。中短期实验结果理想。

**关键词:**生物相容材料 幽门区 动物 实验

### Experimental Study of Endopyloric Nitinol Memorial Stent Placement

Chu Jianguo, Zhai Renyou, Han Yucheng, et al. Department of Radiology,  
First Affiliated Hospital of Dalian Medical University. Dalian 116011

**ABSTRACT:** Purpose: To investigate the patency, biocompatibility, anticausticity and change of histomorphology of the domestic nitinol memorial endopyloric stent. Materials and Methods: Six nitinol memorial stents were implanted into pylorus of six healthy canines. Barium meal fluoroscopic follow-up studies were performed every 2 weeks to determine the diameter of the stents. The canines were killed 2 weeks, 1, 2, 3, 4, and 6 months respectively after implantation. The specimens were observed grossly and under optical and electronic microscopes. Results: 1. All stents were patent during the barium meal fluoroscopic study. None of the stents fell in or deformed; 2. Microscopic observations showed that the mucos tissue undergone necrosis, congestion, edema and ulceration at the early; a little part of mucose granulation formed coverage on the stent at the 1st and 2nd months; normal tissue progressively developed at the 3-6 months; 3. It was observed that the process under electronic microscopy showed that the structures of cell from dimoutline, necrosis, hyperplasia actively and gradually returned to normal 4. The colour of the stents was blue through out the study. Scanning EM examination showed no erosion of the stents. Conclusion: Domestic nitinol memorial stent possesss of good patency anti-causticity and biocompatibility.

**Key words:** Biocompatible material Pyloric region Animal experiment

自扩展式金属内支架 (SEMS) 近年来常应用于管腔狭窄的介入治疗,在治疗血管、气管、食管及胆道等各种良恶性狭窄性疾病中发挥了有效的作用。国内外对无法手术的幽门区狭窄尚未找到有效的治疗方法。因此寻找一种有效的治疗幽门区狭窄或梗阻的非手术方法成

为许多临床工作者面临的一项任务。为解决这一难题,在开发镍钛记忆合金内支架研究中,我们将支架应用于幽门区,进行了实验研究,取得了满意的结果。

### 材料和方法

作者单位:116011 大连医科大学附属第一医院放射科(初建国、韩玉成、元月琴、周敬强);首都医科大学附属北京红十字朝阳医院放射科(翟仁友、戴定可、张洪培、于平);中国有色金属工业总公司鑫宗记忆合金研究中心(李嵩)

## 一、材料及其性能

(一) 镍钛记忆合金幽门区内支架, 采用镍钛合金丝为材料, 其重量比含镍 50%, 含钛 46%, 合金丝直径 0.25mm, 逆转变温度 20 ~ 25℃, 软化点 0 ~ -3℃。比重 6.3g/cm<sup>3</sup>, 屈服强度 90 ~ 100Mpa, 弹性模量  $0.85 \times 10^4 \text{kg/mm}^2$ , 在强腐蚀介质中腐蚀 < 0.1mm/年。

内支架全长为 40mm, 中心部直径为 20mm, 两端为喇叭口状。每个支架以单根丝编织, 呈规则菱形疏螺距管状, 无焊接点。

(二) 内支架输送装置主要由外套管与内鞘导管两部分组成。

(三) 实验动物选用体重在 15 ~ 24kg 的健康杂种犬 6 条, 雌雄不限。

## 二、实验方法

(一) 置入内支架其方法是: 按犬的体重 25mg/kg 戊巴比妥钠予腹腔注射全麻。上腹部常规脱毛、消毒、铺无菌巾。取上腹部正中偏右纵形切口。在胃体近胃角处小弯侧切开约 2cm, 确认幽门管后, 插入内支架输送装置并固定之。将外套管向回缓慢拉, 使内支架露出外套管, 迅速恢复记忆形状, 待充分展开后, 退出输送装置。缝合胃壁及腹腔。

(二) 随诊观察方法: 本组 6 条犬随机分组。分别于置入内支架后每隔 2 周行钡透检查。经口腔注入 70% 硫酸钡剂 100ml。先后拍摄注钡前后的支架区片。

(三) 标本采取方法: 犬处死方法是剖腹后切开腹主动脉放血, 同时将胃窦部至十二指肠降段横形剪开, 将内支架丝抽出后, 将幽门管支架置入区及毗邻部组织 3/4 置入 10% 甲醛液中固定 2 周后石蜡块包埋 HE 染色光镜检查, 另 1/4 离体后即刻切取支架区标本置入 3% 戊二醛中固定做超薄切片送电镜观察。

(四) 观察时间及指标: 实验动物于内支架置入术后分别于 2 周、1 个月、2 个月、3 个月、4 个月和 6 个月处死。观察内支架开通率、内支架置入后幽门管区形态改变、生物相容性、幽门区各层组织的组织学变化及组织对支架的

异物反应。

(五) 镍钛合金丝的检测指标: 将支架丝从组织取出后, 去除粘附的组织, 用生理盐水反复清洗、晾干、观察支架的颜色、形状及检测腐蚀率。

## 结 果

6 条实验犬在内支架置入后即刻恢复记忆形状。安放到位。6 条犬均无中期死亡。

内支架置入后胃肠钡透造影复查, 观察期内幽门管均通畅, 未见支架移位。动物处死时肉眼可见幽门管通畅, 6 个月标本可见支架区粘膜组织长入, 增生组织包埋内支架。畅通的幽门管区管腔面光滑, 未见狭窄, 支架未见变形。

支架置入前表面颜色为蓝色 (氧化钛保护膜), 置入后各期观察, 其表面光洁度如初, 未见变色及腐蚀现象。其记忆形状没有改变。支架丝置入前后在扫描电镜下均可见表面凹凸不平, 但未见腐蚀现象。

组织学检查可见, 内支架置入 2 周, 粘膜平滑肌以上的粘膜层结构部分区域全层坏死, 表面有渗出, 粘膜色暗与苍白相间, 粘膜固有层中性白细胞浸润, 见灶状嗜酸细胞增多, 粘膜上皮可见支架丝压迹; 1 个月标本部分粘膜层支架网丝压迹存在, 粘膜部分灰白有溃疡形成, 仍见较多中性白细胞, 部分区域组织开始修复, 粘膜上皮细胞与腺体增生, 间质细胞增生; 2 个月标本见大部分支架网丝为不均匀增生的粘膜覆盖, 散在淋巴细胞, 部分腺管有中到重度扩张, 靠近胃窦部分浅表性胃炎表现; 3 个月、4 个月及 6 个月, 支架管内均为正常粘膜组织结构, 但支架丝压迫处的上皮细胞呈凹陷状, 形成凹凸不平之形态。

电镜检查所见: 内支架置入 1 个月, 粗面内质网规则, 核糖体尚附着, 部分内质网不清楚, 核糖体分离, 线粒体明显肿胀, 部分模糊, 空泡变性, 峭不清, 变短宽甚至消失; 染色质边缘增多; 中心粒存在。3 个月可见粗面内质网丰富, 平行排列, 异染色质呈片状增多, 活跃; 肌丝丰

富;细胞核完整。6 个月所见新生粘膜上皮细胞形态无异常改变。

## 讨 论

自 1963 年 Buehler<sup>[1]</sup> 发现了镍钛合金的特殊效应后,许多学者积极开展了形状记忆合金的应用研究,但具有医学开发前景的只有镍钛合金。1977 年 Srmon<sup>[2]</sup> 首次用镍钛合金丝制成下腔静脉滤器,用于动物实验。1990 年 Domschke<sup>[3]</sup> 成功地使用镍钛合金自膨胀支架治疗食管癌吞咽困难病人,先后文献报道将此类支架用于胆道、气管等<sup>[4, 5]</sup>,并取得了较理想的结果。

国内学者在研制开发国产镍钛合金内支架的研究与应用上也取得了可喜的进步<sup>[6, 7]</sup>。

随着内支架的实验研究和临床应用技术的改进,表明在胃肠道其他部位的支架置入术也会得以扩展。对于一部分不能手术的幽门(包括胃出口)或小肠近端的局部恶性狭窄,尚没有适宜而有效的腔内治疗方法。胃术后出口部狭窄和/或梗阻是常见的一种合并症,发病率占 3%~13%<sup>[8]</sup>,临床诊断为胃窦癌病人中约 40% 不能行切除手术<sup>[9]</sup>,经历了姑息性手术的病人能得以控制病变发展的仅达 50%,手术的死亡率为 8%~18%<sup>[10]</sup>。

非手术缓解梗阻或狭窄的几种方法,如机械性扩张器或探条,或应用内窥镜做为一种扩张方法,而后发展为透视下导引球囊扩张的方法。然而有时因残胃或胃出口狭窄后张力过高,在前两种方法治疗过程中易合并穿孔。球囊扩张方法简单、安全,但有些病人因复发性梗阻,或需再次球囊扩张或行手术修复。

1993 年,韩国医生 Song<sup>[11]</sup> 首先报道了应用带膜金属内支架治疗胃窦幽门梗阻的方法,随后 Strecker<sup>[12]</sup> 成功地为一位因肿瘤压迫十二指肠段极度狭窄而不能手术的病人置入了镍钛记忆合金内支架。

由于食管、胃至幽门部的通道长而弯曲,使

用常规的支架置入技术较难抵达幽门区。Song 采用胃造瘘口术完成内支架置入,而 Strecker 改良了输送装置,制成合适的弯曲度,经口腔完成了内支架的置入。因而幽门区内支架的输送装置长度要足够,形状要依解剖特点制成弯曲状。

幽门部较细,当有病变(本身或外压性)时,管腔则受压变得更细。因此内支架直径应适当,既可达到防止脱位又可保持幽门管通畅的作用。否则可因直径过小或过大,置入后被胃肠蠕动推挤脱位,不能完全展开,出现塌陷。按照 Strecker 所测量直径达 18mm,才能对抗胃肠壁肌肉的挤压。我们在实验中制成的支架中部内径为 20mm。

Song 置入内支架后病人生命持续了 102 天,Strecker 置入内支架的病人仅仅在术后第 25 天即因肿瘤广泛转移,衰竭而死亡。虽支架都开通,但无中远期观察结果。我们最长观察期为 6 个月,钡透检查支架畅通、无塌陷、无变形,内支架表面颜色如初,粘膜上皮长入支架内面,内腔光滑通畅。由于支架本身抗腐蚀性强和支架可被粘膜覆盖故不必担心支架被腐蚀破坏。

本实验研究结果提示:幽门区内镍钛合金内支架置入后中期内具有良好的开通性和生物相容性。但尚需开发相应的输送装置,以方便临床应用。

## 参考文献

1. Buehler WJ, Gilfrich JV, Wiley RC. Effect of low-temperature phase changes on the mechanical properties of alloys near composition Ti/Ni. *J Appl phys*, 1963 34: 1475.
2. Simon M, Kaplow R, Salzman E, et al. Avena cava filter using thermal shape memory alloy: experimental aspects. *Radiology*, 1997, 125: 87.
3. Domschke W, Foerster EC, Matek W, et al. Self-expanding mesh stent for esophageal cancer stenosis. *Endoscopy*, 1990, 22: 134.
4. Goldrn RL, Ring EJ, LaBerge JM. Malignant biliary obstruction treatment with expandable metalli stents follow-up of 50 consecutive patients. *Radiology*, 1992, 182: 697.

5. Nashef SA, Dromer C, Velly JF. Expanding wire stents in benign trache bronchial disease: indications and complication. *Ann Thorac Surg*, 1992, 54: 937.

6. 顾万清, 刘永雄, 聂淑云, 等. 镍钛记忆合金胆道内支撑管在恶性胆道狭窄中的临床应用. *中华外科杂志*, 1993, 31: 260.

7. 董宗俊, 薛祥禄, 许庆生. 镍钛合金食管支撑物的初步临床应用. *中华外科杂志*, 1993, 5: 264.

8. Sanyal AJ, Sugerman HJ, Kellum JM. Stomal complications of gastric bypass: incidence and outcome of therapy. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87: 1165.

9. Goldin E, Charusi I. More about stomal stenosis after

surgery for morbid obesity: the endoscope as a dilator. *Gastrointest Endoscopy*, 1986, 32: 432.

10. Holt PD, Delange EE, Shaffer HA. Strictures after gastric surgery: treatment with fluoros - copically guided balloon dilatation. *AJR*, 1995, 164: 895.

11. Song HY, Yang DH, Kuh JH, et al. Obstructing cancer of the gastric antrum: palliative treatment with covered metallic stents. *Radiology* 1993, 187: 357

12. Strecker EP, Boos I, Husfeldt KJ. Malignant duodenal stenosis: palliation with peroral implantation of a self - expanding nitinol stent. *Radiology*, 1995, 196: 349.

## 选择性支气管动脉插管中脊髓损伤一例

虞希祥 林友岳 黄林芬

选择性支气管动脉造影、化疗和栓塞治疗中晚期肺癌和大咯血抢救已在国内广泛开展,并取得较满意的疗效,而其出现的并发症,尤其是脊髓损伤却成为棘手的问题。现将我院所遇到的脊髓损伤 1 例进行讨论和分析。

### 病例报告

男性, 78 岁, 右肺中央型肺癌伴阻塞性肺炎, 用 38% 泛影葡胺在西门子 1000mA 胃肠造影机下作支气管动脉推注造影剂点片, 显示支气管的动脉与肋间动脉共干, 未见明显脊髓动脉, 灌注药物为先锋必 2g, 5 - Fulg, MMC20mg, CBP 300mg, 术中诉咽喉热, 喉痒, 口干。同时感背痛, 腰背部及下肢不适, 难以忍受, 要求中止治疗, 经翻身休息, 好转后坚持灌完所有药物, 但术后 1 小时许出现腹肌阵发性收缩, 下肢麻木, 抽搐, 确认为脊髓损伤。立即给予静脉快速滴注, 低分子右旋糖酐 500ml, 烟酰胺 100mg, 维生素 B<sub>12</sub> 0.5mg, 地塞米松 10mg, 甘露醇 100ml, 复方丹参 20ml。3 小时后病状得到控制, 以后每日 1 次上述治疗, 48 小时后完全恢复。

### 讨 论

脊髓损伤是选择性支气管的动脉插管中最严重的并发症, 如不及时处理将产生不可逆性

截瘫。从解剖学上讲, 脊髓血供 90% 来自肋间动脉, 而且各部位吻合支少, 胸段根动脉最少, 管径也细, 又因造影剂浓度低, 约 50%, 点片不能显示脊髓动脉, 而 DSA 可明显提高其显示率。从缺血的病理来看, 反复多次插管机械性损伤, 血栓形成或栓塞剂栓塞引起血管狭窄或阻塞, 离子型高渗造影剂和抗癌药的毒性作用易致横断性脊髓炎。

根据上述脊髓损伤的原因和机理, 我们应该采取以下预防措施。找支气管动脉前先作主动脉造影显示支气管动脉开口, 同时熟练掌握插管技巧, 缩短插管时间以减少操作时对动脉的机械损伤, Hellekanf 指出在操作中如出现脊髓疼痛和腹肌收缩可从导管内推注安定 5mg, 然后用肝素盐水冲洗, 可解除血管痉挛。导管头插入支气管动脉后, 如灌注时间较长应间断地抽出导管, 使血流再灌注, 并推肝素以防血栓形成和缺血。导管插入支气管动脉后必须常规用造影拍片。通过 DSA 监视器或片子分析, 有无肋间动脉及脊髓动脉共干, 如有者应作选择插管尽量避开脊髓动脉, 术后给予三天周围血管扩张药。如有条件应尽量选用非离子型毒性小的造影剂, 如用国产泛影葡胺, 其浓度必须稀释到 40% 以下, 每次推注限量 3 - 4ml。