

• 实验研究 Experimental research •

新型可降解食管支架动物实验研究

颜 波, 施瑞华, 冯亚东, 冷德嵘, 狄镇海

【摘要】 目的 通过动物实验探讨新型可降解食管支架的安全性和降解性能。**方法** 用模具以医用聚对二氧环己酮(PPDO)编制成新型分段的可降解食管支架。选择实验用巴马猪 9 头, 植入新型可降解食管支架。术后每周 1 次胃镜检查, 直至支架降解滑落。胃镜下观察支架降解情况、周围黏膜增生情况及可能的并发症。**结果** 术后第 3 周支架颜色渐由蓝色变成灰白色, 支架丝材变细, 支架网眼增大明显; 第 7 周支架丝材发生断裂现象; 第 8 周支架完全降解滑落。支架植入后食管组织开始增生, 3 周时增生达顶点, 4~7 周时增生渐减轻, 8 周时食管黏膜恢复正常。**结论** 新型 PPDO 可降解食管支架是安全的, 均未发生严重并发症, 支架所致食管组织增生反应可恢复, 有一定的临床应用前景。

【关键词】 食管肿瘤; 可降解支架; 动物实验

中图分类号: R735.1 文献标志码: A 文章编号: 1008-794X(2016)-02-0155-05

A novel biodegradable esophageal stent: an experimental study in pigs YAN Bo, SHI Rui-hua, FENG Ya-dong, LENG De-rong, DI Zhen-hai. Department of Interventional Radiology, Affiliated Hospital of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu Province 212000, China

Corresponding author: DI Zhen-hai, E-mail: dizhenhai@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and degradation property of a novel biodegradable esophageal stent by using animal experiment. **Methods** Using mold and medical polydioxanone (PPDO) a novel segmented and biodegradable esophageal stent was manufactured. Nine experimental Bama domestic pigs were selected, and the novel biodegradable esophageal stent was implanted into the pig's esophageal lumen. After stent implantation, gastric endoscopic examination was performed weekly until the stent was completely degraded and fell off. The stent degradation, the hyperplasia of surrounding mucosa and the possible complications were evaluated with gastric endoscopy examination. **Results** Three weeks after the operation, the color of the stent changed gradually from blue to grey white, the polydioxanone fibers became thin and fine, and the stent mesh was obviously enlarged. Seven weeks after the operation, fracture of polydioxanone fibers was seen. Eight weeks after the operation, complete degradation and falling-off of the stent was observed. After stent implantation the esophageal tissue began to proliferate, which reached its peak at 3 weeks and then the proliferation was gradually weakened in 4~7 weeks, and the esophageal mucosa returned to normal in 8 weeks. **Conclusion** The use of novel PPDO biodegradable esophageal stent is quite safe, no serious complications have been observed. The esophageal tissue hyperplasia reaction induced by the stent is self-recovery. Therefore, this novel biodegradable esophageal stent has certain prospect of clinical application. (J Intervent Radiol, 2016, 25; 155-159)

【Key words】 esophagus tumor; biodegradable stent; animal experiment

食管良性狭窄是消化系统常见疾病, 先天性狭窄多表现为食管局限性增厚、狭窄或有瓣膜形成,

后天性狭窄多为瘢痕性狭窄。外科治疗是有效治疗手段, 可是大多数患者因手术风险和创伤大而不愿意接受。介入使用探条或球囊扩张也是临床常用治疗手段, 然而长期临床随访发现术后良性狭窄复发率可达 30%~40%^[1]; 扩张后给予支架植入治疗, 但金属支架植入术后仍面临再狭窄、不易取出、疼痛、穿孔、出血及异物反应等众多挑战^[2]。Goldin 等^[3]、Fry 等^[4]分别于 1996 年、1997 年率先报道采用聚乳

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2016.02.015

作者单位: 212001 镇江 江苏大学附属医院介入科(颜 波、狄镇海); 江苏省人民医院消化科(施瑞华、冯亚东); 南京微创医学有限公司(冷德嵘)

通信作者: 狄镇海 E-mail: dizhenhai@163.com

酸(PLA)可降解支架治疗食管狭窄,随后各种生物可降解金属支架和高分子多聚物支架相继应用于临床。目前应用较多的可降解食管支架产品是由医用聚对二氧环己酮(polydioxanone, PPDO, PDS)编织成的 SX Ella-BD 支架(ELLA-CS 公司),但有严重的组织增生反应^[5-6]。本研究采用一种新型分段式结构设计制作 PPDO 可降解食管支架,通过动物实验评价其组织增生反应及安全性,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验器材

新型 PPDO 可降解食管支架(图 1)由南京微创

医学有限公司制作提供(直径 0.5 mm PPDO 丝编织成管状支架,形状呈分节样,每节 1 cm,节与节之间稀网状连接;支架总体长 80 mm,支架体直径 28 mm;两端呈 1 cm 膨大杯口状,直径大于支架体 28 mm)。支架植入器(图 1)由南京微创医学有限公司提供,包括植入器外管(长 400 mm,直径 22 mm)、内芯弹簧圈状推顶杆、内芯导管头端连接橄榄头,内芯支架段内置扩张球囊。GIF180 型电子内镜(日本 Olympus 医疗公司)引导支架植入与随访。

实验用纯种巴马小型猪由汇智赢华医疗科技(上海)有限公司提供,5~6 个月龄,体重(40.0±2.5) kg,雌雄不限。

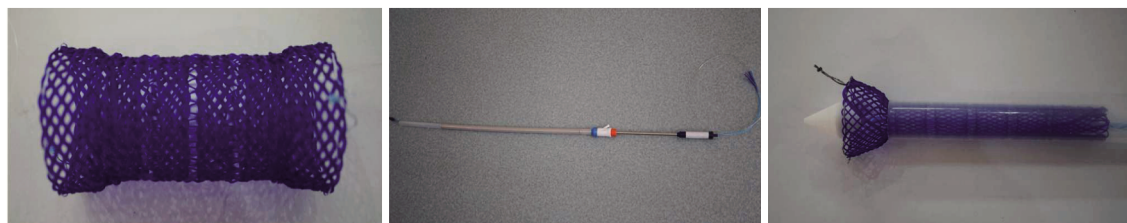


图 1 实验用新型可降解食管支架及植入器

1.2 实验方法

取 9 头健康巴马猪,采用芬太尼(0.01 mg/kg)和异丙酚(8 mg/kg)经耳缘静脉注射全身麻醉,将实验猪固定于手术台上,通过 GIF180 型电子胃镜经口将 PPDO 可降解食管支架释放至食管中段。术前、麻醉、术中及术后 30 min 内死亡的实验猪不记录数据和统计,并补充新实验猪,以保证数量为 9 只。

术后实验猪分笼饲养,常规给予半流质复合饲料(南通正大科技饲料有限公司提供,加水比例 1:6)喂养,饲料 pH 值 7.0±0.5,每天喂养量以体重×0.04 计算,3 次/d;记录进食量及体重变化,每周复查胃镜,确定支架是否移位及脱落;若猪死亡,立即解剖,明确死因。具体观察指标为支架降解情况和食管黏膜增生情况。为了更好地作出评估,我们特制定支架降解 5 级评分标准(表 1)和食管黏膜增生 5 级评分标准(表 2)。

表 1 支架降解 5 级评分标准

等级	标准
0	正常,无降解
1	颜色变淡,贴壁良好
2	颜色明显变淡,网眼增大,支架与食管壁有间隙
3	支架丝有断裂、塌陷,支架与食管壁间隙明显
4	支架完全降解断裂

1.3 统计学处理

采用 SPSS 软件进行统计学分析。比较相邻数

表 2 食管黏膜增生 5 级评分标准

等级	标准
0	无增生,正常黏膜
1	支架上下口及网眼处可见淡红色肉芽组织增生,但未超过支架内平面
2	增生肉芽组织超过支架内平面,单个增生结节最大直径<5 mm
3	增生肉芽组织超过支架内平面,单个增生结节最大直径<10 mm
4	增生肉芽组织超过支架内平面,单个增生结节最大直径>10 mm,甚至部分堵住食管腔

组间评分标准值差异用 LSD-*t* 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

支架植入结果显示,所有支架均顺利释放至预定部位,并顺利度过术后第 1 个 24 h。无一例实验猪因麻醉或支架植入而死亡。

所有实验猪在麻醉作用消失后即恢复进食,术后 3 d 内进食量较术前略有下降,此后进食逐渐恢复;体重基本正常,均健康成长。支架降解和食管黏膜增生评分结果见表 3、图 2。

新型可降解支架植入后 8 周降解。第 3 周开始支架颜色渐由蓝色变成灰白色,支架丝材变细,支架网眼增大明显,支架中段和食管壁分离;第 7 周开始支架丝材发生断裂现象;第 8 周支架完全降解

表 3 支架降解和食管黏膜增生评分结果

时间	检测数	支架降解评分	食管黏膜增生评分
0 周	9	0.00±0.00	0.00±0.00
1 周	9	0.88±0.33	1.22±0.44
2 周	9	1.00±0.00	1.78±0.44
3 周	9	1.88±0.33	3.78±0.44
4 周	9	2.22±0.44	2.44±0.73
5 周	9	2.33±0.50	1.77±0.44
6 周	9	2.77±0.44	1.22±0.44
7 周	9	3.89±0.33	0.88±0.33
8 周	9	4.00±0.00	0.11±0.33

注: 支架降解和食管黏膜增生评分 LSD-*t* 检验, 2 周组与 3 周组、6 周组与 7 周组、7 周组与 8 周组相比, *P* 值均<0.05

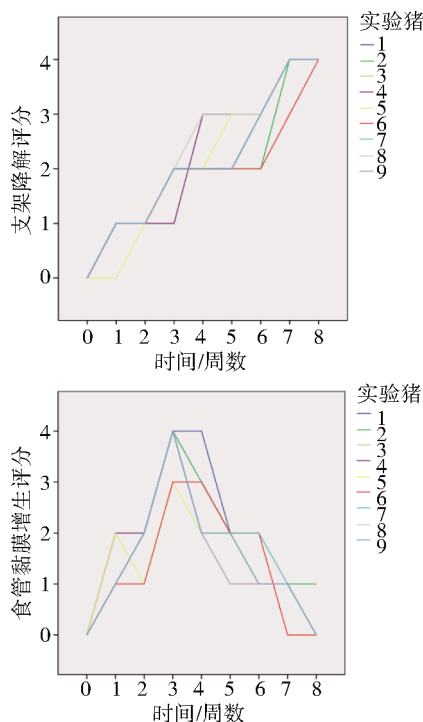


图 2 支架降解和食管黏膜评分图示

滑落。支架植入后食管组织开始增生, 3 周时增生达顶点, 4~7 周时增生渐减轻, 8 周时食管黏膜恢复正常, 见图 3。

3 讨论

传统金属裸支架广泛用于食管恶性狭窄治疗, 但在食管良性疾病的应用受到限制, 主要原因在于植入后再回收比较困难^[7]。覆膜支架不易引起组织增生, 不过具有较高的支架移位率^[8-10]。1997 年, Fry 等^[4]首次报道采用可降解食管支架治疗难治性食管良性狭窄。可降解食管支架的最大优点在于植入后不需再次取出, 避免了二次损伤。同时, 理想的可降解食管支架必须具备良好的径向支撑力、较低的组织增生率。近年随着材料学发展, 新型生物可降解

材料 PPDO, 不仅具有优异的生物降解性、组织相容性、生物可吸收性, 还具有优异的柔韧性、抗张强度等, 但这种材料制成的 SX Ella-BD 支架有严重的组织增生反应和支架移位现象, 临床应用受阻^[5-6]。Repici 等^[11]、Canena 等^[12]报道采用 SX Ella-BD 支架治疗难治性食管良性狭窄, 支架移位率分别为 9% 和 20%。本研究所用 PPDO 新型可降解食管支架具有分段式设计, 两端为喇叭口状, 观察期间全部动物无一发生支架移位现象, 具有良好的支架径向力, 也未发生体重减轻及与支架相关梗阻、穿孔出血等并发症。本研究提示, 该新型可降解支架安全可行, 也预示其良好的临床应用前景。

PPDO 优异的生物降解性主要由水解作用引起, 相关体外降解研究已有大量报道。Zilberman 等^[13]分别用 PLA、PDS 和聚羟基乙酸(PGA) 丝状纤维编制具有自膨胀性能的管状支架, PDS 在体外降解及力学性能研究中的降解时间为 6 个月, 能提供超过 5 周有效支撑。据报道, PPDO 编织成的食管支架植入食管近 3 周后机械强度保持 50%, 2 个月内支架结构开始分解。Repici 等^[11]将 SX Ella-BD 支架置于 pH=7、温度为 37℃ 生理盐水中作降解研究, 结果发现 5 周支架开始降解, 7 周支架径向力下降为原来的 2/3, 9 周支架径向力下降为原来的一半。Hirdes 等^[14]研究表明, PPDO 材料在 pH=2 缓冲液中半衰期为 13 d, 在 pH=7.4 缓冲液中半衰期为 140 d。本研究采用 PPDO 新型分段式双股丝可降解支架, 第 3 周开始支架颜色逐渐自蓝色变为灰白色, 支架丝材变细, 支架网眼增大明显, 支架中段和食管壁分离; 第 7 周开始支架丝材发生断裂现象; 第 8 周开始支架完全降解滑落。丁宗勋等^[15]对 PPDO 在模拟人体环境下的体外降解研究发现, 随着降解深入, 材料表面逐渐先出现极少小孔洞, 后小孔洞扩大成明显裂纹, 同时降解的碎片单体以白色小颗粒形式逐渐均匀裸露于可吸收线表面。本研究结果与体外降解结果相仿。Karakan 等^[16]采用可降解支架治疗食管良性狭窄, 发现支架降解始于 (12±4) 周。由于猪的食管 pH 值与人相仿, 我们预测此 PPDO 新型可降解食管支架在人体内降解时间可能为 8~9 周。

与其它研究报道一样, PPDO 新型支架也会引起食管黏膜组织增生, 但这种增生是可接受且可逆的^[5-6, 17-19]。支架植入后食管组织开始增生, 3 周时增生到达顶点, 4~7 周时食管组织增生逐渐减轻, 8 周时食管黏膜恢复正常。这种增生可能与其特殊结构设计有关, 3 周后支架降解明显, 网眼增大, 并且支

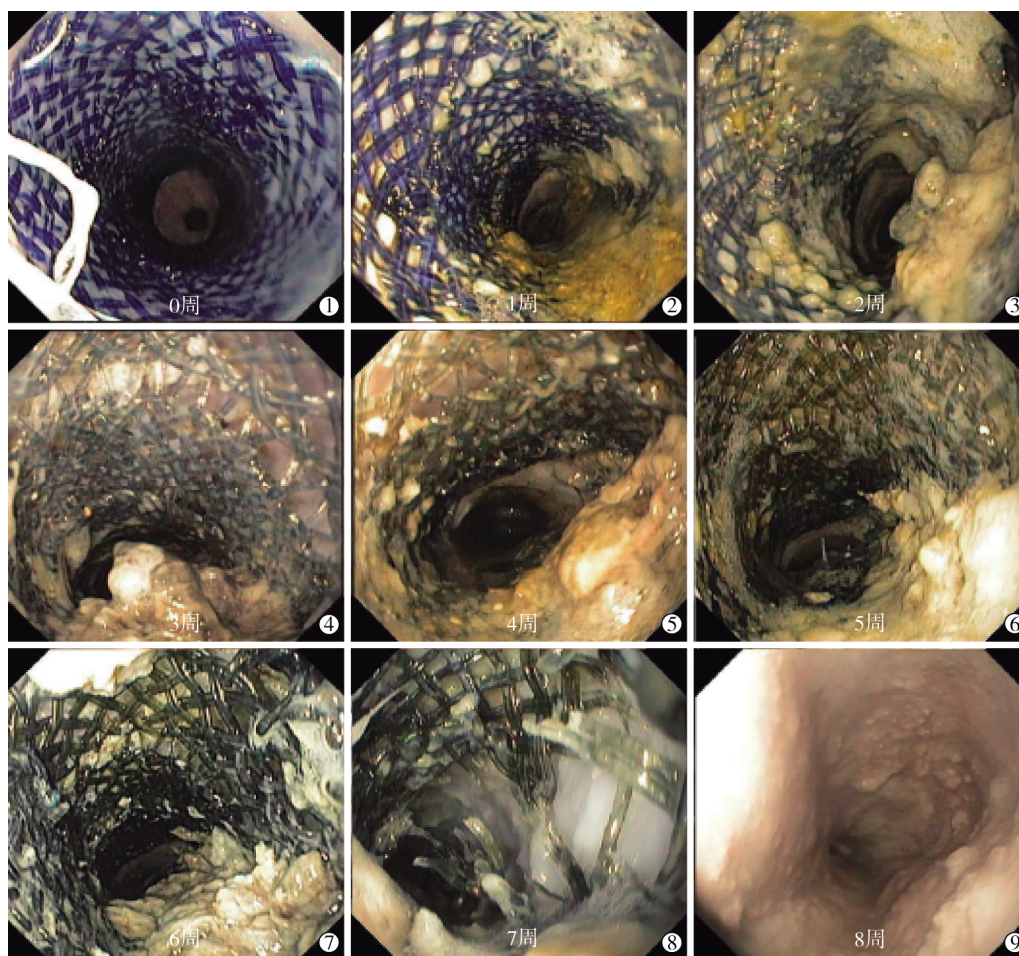


图3 胃镜图示新型可降解食管支架植入后 0~8 周(①~⑨)降解情况

架和食管壁开始分离而减少与食管壁接触,无法刺激其增生。从本实验结果看,无一头动物发生黏膜增生所致梗阻,间接证明这种增生是可接受的。Karakan 等^[16]认为实验中即使产生严重增生现象,也可使用球囊扩张方法缓解这种增生。换言之,如果支架植入后不引起增生,对支架固定也不利。有研究表明支架植入后 1~2 周,支架在光滑黏膜的固定非常困难。此外,本研究发现可降解支架引起的黏膜增生多分布于支架两端,这与传统金属支架引起的食管黏膜增生大致相同^[17]。狄镇海等^[20]实验研究食管支架植入兔食管,发现支架两端食管黏膜增生并凸向支架内。Cwikiel 等^[21]对猪的实验结果也得出一致结论。这种增生可能是支架端压迫和食管蠕动在支架处产生剪力的结果。

本研究首次设计制作的 PPDO 新型可降解食管支架可塑性好、支撑力强、结构性能优越,通过 9 头猪食管植入实验研究发现,该支架具有良好的生物相容性和安全性,降解性能优异,支架所致增生反应可接受且可逆。这是一种很有临床应用前景的支架,其临床有效性有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] Spechler SJ. American Gastroenterology Association medical position statement on treatment of patients with dysphagia caused by benign disorders of the distal esophagus[J]. *Gastroenterology*, 1999, 117: 233-254.
- [2] 丁宗励,施瑞华. 生物可降解消化道内支架的研究进展[J]. *国际消化病杂志*, 2010, 30: 168-172.
- [3] Goldin E, Fiorini A, Ratan Y, et al. A new biodegradable and self-expanding stent for benign esophageal strictures[J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 43: 294.
- [4] Fry SW, Fleischer DE. Management of a refractory benign esophageal stricture with a new biodegradable stent[J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45: 179-182.
- [5] Hair CS, Devonshire DA. Severe hyperplastic tissue stenosis of a novel biodegradable esophageal stent and subsequent successful management with high-pressure balloon dilation[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(Suppl 2): E132-E133.
- [6] Orive-Calzada A, Alvarez-Rubio M, Romero-Izquierdo S, et al. Severe epithelial hyperplasia as a complication of a novel biodegradable stent[J]. *Endoscopy*, 2009, 41(Suppl 2): E137-E138.
- [7] Sharma P, Kozarek R, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases[J]. *Am J Gastroenterol*, 2010, 105: 258-273.

- [8] Sandha GS, Marcon NE. Expandable metal stents for benign esophageal obstruction[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 1999, 9: 437-446.
- [9] Fiorini A, Fleischer D, Valero J. Self-expandable metal coil stents in the treatment of benign esophageal strictures refractory to conventional therapy: a case series[J]. *Gastrointest Endosc*, 2000, 52: 259-262.
- [10] Wadhwa RP, Kozarek RA, France RE, et al. Use of self-expandable metallic stents in benign GI diseases[J]. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58: 207-212.
- [11] Repici A, Vleggaar FP, Hassan C, et al. Efficacy and safety of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures: the BEST (Biodegradable Esophageal Stent) study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 72: 927-934.
- [12] Canena JM, Liberato MJ, Rio-Tinto RA, et al. A comparison of the temporary placement of 3 different self-expanding stents for the treatment of refractory benign esophageal strictures: a prospective multicentre study[J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12: 70.
- [13] Zilberman M, Nelson KD, Eberhart RC. Mechanical properties and in vitro degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2005, 74: 792-799.
- [14] Hirdes MM, Siersema PD, van Boeckel PG, et al. Single and sequential biodegradable stent placement for refractory benign esophageal strictures: a prospective follow-up study[J]. *Endoscopy*, 2012, 44: 649-654.
- [15] 丁宗励, 施瑞华, 王 斌, 等. 可降解支架材料聚对二氧环己酮在模拟人体内环境下体外降解研究[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2013, 19: 16-22.
- [16] Karakan T, Utku OG, Dorukoz O, et al. Biodegradable stents for caustic esophageal strictures: a new therapeutic approach[J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26: 319-322.
- [17] Stivaros SM, Williams LR, Senger C, et al. Woven polydioxanone biodegradable stents: a new treatment option for benign and malignant oesophageal strictures[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20: 1069-1072.
- [18] van Hooft JE, van Berge-Henegouwen MI, Rauws EA, et al. Endoscopic treatment of benign anastomotic esophagogastric strictures with a biodegradable stent[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73: 1043-1047.
- [19] Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, et al. A biodegradable esophageal stent in the treatment of a corrosive esophageal stenosis in a child[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49: 254-257.
- [20] 狄镇海, 王永忠, 王晓川, 等. 食道支架在兔食管中的实验研究[J]. *介入放射学杂志*, 2003, 12: 298-300.
- [21] Cwikiel W, Willen R, Stridbeck H, et al. Self-expanding stent in the treatment of benign esophageal strictures: experimental study in pigs and presentation of clinical cases[J]. *Radiology*, 1993, 187: 667-671.

(收稿日期:2015-05-26)

(本文编辑:边 倩)