

## ·实验研究 Experimental research·

## 可降解镁合金气管支架在兔气管狭窄模型中初步应用

李宗明, 刘 耿, 张全会, 关绍康, 王利国, 韩新巍, 路慧彬, 任克伟

**【摘要】 目的** 探讨可降解镁合金气管支架制备及其在气管狭窄动物模型中应用的安全性及可行性。**方法** 采用气管软骨环间横行切开气管,并用毛刷环形破坏气管黏膜方法制备兔气管狭窄模型 30 例。镁锌钇铈(Mg-Zn-Y-Nd)合金经热挤压和冷拉拔工艺制备出直径 0.24 mm 和 0.28 mm 两种丝材,通过单根丝一体化整体编织技术将两种合金丝编织成 8 mm×20 mm 气管裸支架各 15 枚,并检测其物理性能。透视下将两种支架分别植入气管狭窄模型兔气管内,并于术后 3、7、15、30、60 d 各处死两种支架 3 只兔,评价支架金属丝断裂、支架压缩、支架降解及气管黏膜肉芽组织增生情况。**结果** 两种镁合金支架支撑力均略大于镍钛(Ni-Ti)合金支架,丝材直径 0.28 mm 支架支撑力大于直径 0.24 mm 支架;丝材直径 0.24 mm、0.28 mm 支架平均扩张率分别为 76.46%、84.66%;镁合金支架完全自膨性能略低于 Ni-Ti 合金支架。术后 3 d 支架结构完整,无坍塌;术后 7 d 支架结构基本完整,有部分丝材断裂,未见组织增生;术后 15 d 支架基本坍塌,大部分丝材断裂,未见组织增生;术后 30 d 支架完全降解,气管内壁光滑,未见组织增生;术后 60 d 气管内壁光滑,未见组织增生。**结论** 镁合金支架径向支撑力稍强于 Ni-Ti 合金支架,金属丝易断裂,但生物相容性良好,可降低肉芽组织增生。

**【关键词】** 生物降解; 镁合金气管支架; 动物模型

中图分类号:R562.12 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2018)-04-0353-04

**The application of biodegradable magnesium alloy tracheal stent in treating tracheostenosis: preliminary study in rabbit tracheal stenosis model** LI Zongming, LIU Geng, ZHANG Quanhui, GUAN Shaokang, WANG Ligu, HAN Xinwei, LU Huibin, REN Kewei. Department of Interventional Radiology, First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Interventional Therapy Institute of Zhengzhou University, Henan Provincial Interventional Therapy and Clinical Research Center, Zhengzhou, Henan Province 450052, China

Corresponding author: HAN Xinwei, E-mail: hanxinwei2006@163.com

**【Abstract】 Objective** To discuss the preparation of biodegradable magnesium alloy tracheal stent and to evaluate its safety and the feasibility in treating tracheostenosis in rabbit tracheal stenosis model. **Methods** Transection of trachea through tracheal cartilage was performed in 30 experimental rabbits, which was followed by artificial annular damage to the tracheal mucosa with a nylon hairbrush, in this way the rabbit tracheal stenosis model was established. Through hot extrusion and cold drawing process of magnesium-zinc-yttrium-neodymium (mg-zn-y-nd) alloy, the two types of wire with a diameter of 0.24 mm and 0.28 mm were prepared respectively. Using braided monofilament integration technology, the wire was then knitted into 8 mm×20 mm bare tracheal stents, and every 15 bare tracheal stents made from 0.24 mm and 0.28 mm were thus manufactured, their physical properties were tested. Under fluoroscopy guidance, the two kinds of stents were separately implanted into the trachea of the rabbit models with tracheal stenosis. Every three rabbits from

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2018.04.014

基金项目: 国家高技术研究发展计划(863 计划)(2015AA020301)

作者单位: 450052 郑州大学第一附属医院介入科、郑州大学介入治疗研究所、河南省介入治疗与临床研究中心(李宗明、张全会、韩新巍、路慧彬、任克伟);郑州大学材料科学与工程学院、郑州大学材料研究中心、河南省先进镁合金重点实验室(刘 耿、关绍康、王利国)

通信作者: 韩新巍 E-mail: hanxinwei2006@163.com

each group were sacrificed each time at 3 days, 7 days, 15 days, one month and 2 months after the operation. The fracture of stent wire, the compression of stent, the degradation of stent and the proliferation of granulation tissue in trachea were evaluated. **Results** The supporting force of both the two kinds of magnesium alloy stent was slightly larger than that of the nickel titanium (Ni-Ti) alloy stent. The supporting force of the stent made from 0.28 mm wire was greater than that of the stent made from 0.24 mm wire. The mean stent expansion rate of 0.24 mm and 0.28 mm diameter wire stents were 76.46% and 84.66% respectively. The complete-self-expanding properties of magnesium alloy stent were slightly lower than that of Ni-Ti alloy stent. At 3 days after the procedure, the stent structure was intact and no stent collapse was observed. At 7 days after the procedure, the stent structure was basically complete, fracture of partial wire could be seen, and no tissue hyperplasia was observed. At 15 days after the procedure, the stent basically collapsed, most of the wire was fractured, and still no tissue hyperplasia was observed. At 30 days after the procedure, complete degradation of the stent was observed, the inner wall of the trachea was smooth, and no tissue hyperplasia was seen. At 60 days after the procedure, the inner wall of the trachea was smooth, and no tissue hyperplasia was found. **Conclusion** The radial supporting force of magnesium alloy stent is slightly stronger than that of the Ni-Ti alloy stent, its metal wire is easy to break, but it has excellent biocompatibility and can depress granulation tissue hyperplasia. (J Intervent Radiol, 2018, 27: 353-356)

**【Key words】** biodegradation; magnesium alloy tracheal stent; animal model

气管支架临床应用越来越广泛,已成为良恶性气管、支气管狭窄重要姑息治疗手段。自早期植入裸支架至覆膜支架应用,支架除可永久性植入,也可临时置入或根据需要通过介入手段回收。然而由于术后存在难以解决的气管肉芽组织增生、支架移位、气管再狭窄等并发症,腔内支架在良性气管、支气管狭窄治疗中的应用还存异议<sup>[1-2]</sup>。本研究主要探讨可降解镁合金支架初步应用于气管狭窄动物模型,期望通过支架降解减少支架植入后肉芽组织增生,避免二次手术取出支架。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

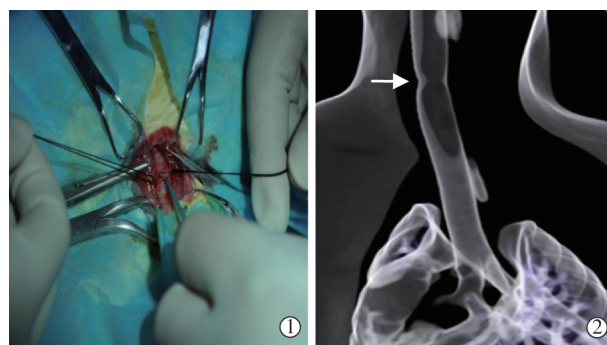
选用 2.5 kg 新西兰大耳白兔 30 只(河南省动物中心提供),雌雄不限;分成两大组,各 15 只,每大组分 5 小组,各 3 只。

### 1.2 兔气管狭窄模型制备

0.5 mL 速眠新肌内注射麻醉实验兔并固定于实验台上,逐层显露颈部气管,气管软骨环间横行切开气管约 1 cm;通过切口送入毛刷,于切口下 1 cm 处环形破坏气管黏膜;逐层缝合气管切口、皮下肌肉和皮肤,消毒包扎。术后 3 d 内耳缘静脉注射美洛西林。1 个月后复查胸部 CT,制备成兔气管狭窄模型(图 1)。

### 1.3 镁合金支架制备

本研究采用郑州大学材料科学与工程学院自主研发、具有良好生物相容性和综合力学性能



①横行切开实验兔气管软骨环间气管约 1 cm,送入毛刷环形破坏气管黏膜;②术后 1 个月复查胸部 C 示气管中段狭窄(箭头)

图 1 兔气管狭窄模型制作过程

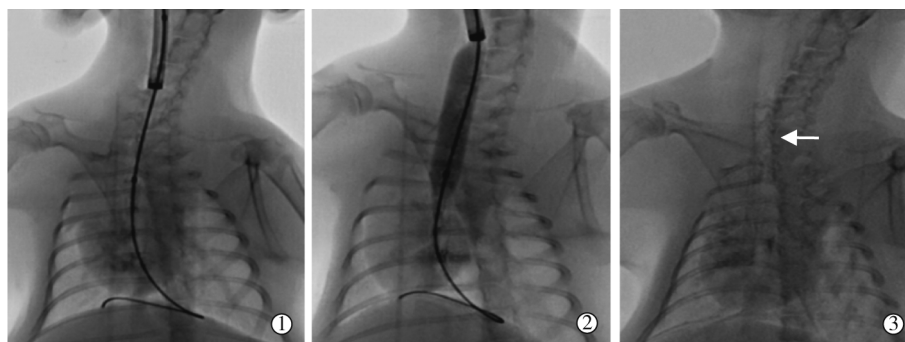
的生物可降解镁锌钇钕(Mg-Zn-Y-Nd)合金支架(镁合金支架)。铸态合金于 430℃温度下进行均匀化处理,热挤压法制备直径 3 mm 合金棒材(挤压温度为 350℃,挤压比为 44);采用多道次冷拉拔和中间退火相结合工艺,将合金制成直径 0.24 mm 和 0.28 mm 两种丝材;采用单根丝一体化整体编织技术,将两种合金丝编织成直径 8 mm、长 20 mm 气管裸支架各 15 枚,并进行热定形、电解抛光及消毒处理,检测其物理性能。

### 1.4 镁合金支架植入

0.5 mL 速眠新肌内注射麻醉气管狭窄模型兔,固定于实验板并置于 DSA 检查台上,透视下通过口腔开口器送入 5 F KMP 导管和 0.035 英寸亲水膜导丝(美国 Cook 公司),两者配合经口腔和喉进入气管,退出导丝;经导管推入 0.5 mL 碘佛醇造影显示气管狭窄处,引入导丝退出导管;将镁合金支架

压缩在一 8 mm×40 mm 球囊导管上并装入 9 F 鞘管内,沿导丝送入球囊,准确定位后后退鞘管,充盈

球囊,回抽球囊后退出球囊和鞘管;透视下显示支架位置良好,膨胀可(图 2)。



①导管导丝配合进入兔气管内并沿导丝送入鞘管;②充盈球囊扩张镁合金支架;③透视下支架位置良好,膨胀可(箭头)

图 2 镁合金气管支架植入兔气管狭窄模型过程

### 1.5 气管黏膜肉芽组织增生观察

两种支架分别植入术后 3、7、15、30、60 d 各处死 3 只实验兔,解剖取出支架,观察支架金属丝断裂、支架压缩、支架降解及气管黏膜肉芽组织增生、痰液储留情况。

## 2 结果

### 2.1 支架支撑力测试

支架在压缩过程中最大径向支撑力测试显示,丝材直径 0.24 mm 支架为 1.9135 N, 0.28 mm 支架为 2.2072 N, 镍钛(Ni-Ti)支架为 1.2644 N, Ni-Ti 覆膜支架为 1.7435 N;两种镁合金支架支撑力略均大于 Ni-Ti 支架,丝材直径 0.28 mm 支架支撑力大于 0.24 mm 支架(图 3)。

### 2.2 压握扩张性能

由于镁合金支架自膨性较差,植入气管过程中需用球囊扩张方法将支架压握至鞘管内,到达指定

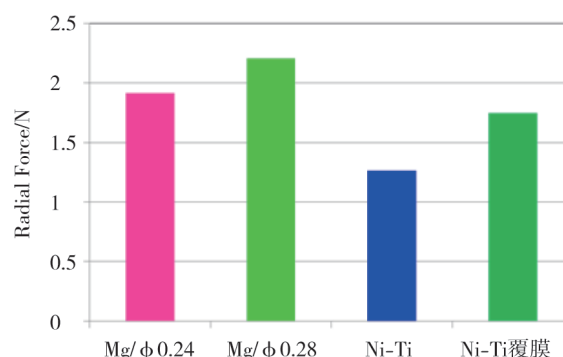


图 3 不同种类气管支架径向支撑力

位置后球囊将支架撑开,撑开后支架扩张程度直接决定支架服役效果,因此在支架植入兔气管狭窄模型后作胸部 CT 检查,并用 RadiAnt 软件标定支架上中下 3 部分直径长度并取平均值,分别求出两种丝径支架在体内扩张情况;结果显示丝材直径 0.24 mm、0.28 mm 支架平均扩张率分别为 76.46%、84.66%(表 1),完全自膨性能均略低于 Ni-Ti 合金支架。

表 1 两种丝径镁合金支架在兔气管狭窄模型体内扩张情况

支架	丝材直径 0.24 mm						丝材直径 0.28 mm					
	1 号	2 号	3 号	4 号	5 号	平均	6 号	7 号	8 号	9 号	10 号	平均
原始直径/mm	8.24	8.24	8.24	8.24	8.24	8.24	8.28	8.28	8.28	8.28	8.28	8.28
术后直径/mm	6.82	6.35	6.66	5.75	5.87	6.30	6.93	6.82	6.93	7.21	7.14	7.01
扩张率/%	82.77	77.06	80.83	69.78	70.89	76.46	83.70	82.37	83.70	87.08	86.23	84.66

### 2.3 支架降解过程

支架植入后实验兔生活良好,术后 3 d 解剖发现支架在气管内贴壁扩张,结构完整无坍塌,表明支架在气管内支撑力和回弹率尚可,柔顺性良好;气管内壁未见组织增生,支架与气管相容性良好;术后 7 d 支架结构基本完整,有部分丝材断裂,未见组织增生;术后 15 d 支架基本坍塌,大部分丝材断

裂,未见组织增生;术后 30 d 支架完全降解,气管内壁光滑,未见组织增生;术后 60 d 气管内壁光滑,未见组织增生。

### 2.4 组织病理检查

术后 30 d,支架植入处气管有明显扩张痕迹,未见组织坏死;术后 60 d,气管结构恢复。术后 3 d 可见气管内膜上皮细胞脱落;术后 7 d 气管内膜上皮



细胞生长变厚;术后 30 d 气管内膜上皮细胞基本达正常状态,形态良好;术后 60 d 气管内膜上皮细胞致密均匀,恢复正常状态。气管内壁均未见肉芽组

织增生,气管内膜未见毛细血管增多,各类浆细胞、淋巴细胞数量均无明显变化,未见明显炎性细胞,支架与组织相容性良好(图 4)。

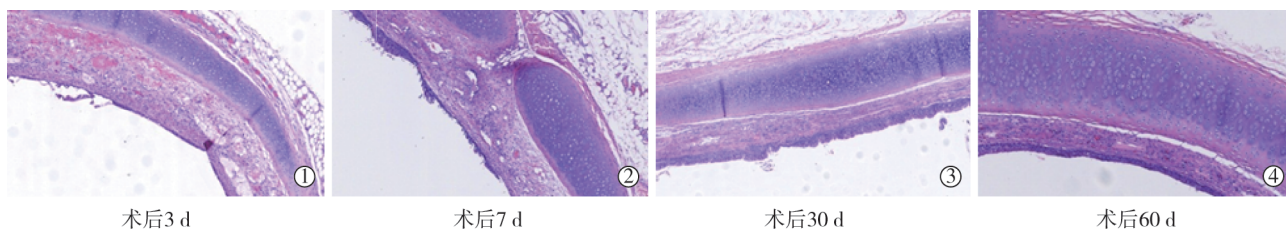


图 4 镁合金支架植入术后各时间点气管黏膜组织病理苏木精-伊红(HE)染色图

### 3 讨论

气管、支气管狭窄是临床棘手问题,不管是良性还是恶性均可引起严重呼吸困难,如不及时解除,可致窒息死亡。以往临床上主要采用外科手术治疗,手术难度和风险非常大,术后并发症发生率较高。予以单纯球囊扩张、气管插管等手段治疗,患者承受痛苦大,效果也往往较差,且对晚期恶性肿瘤所致气管、支气管狭窄或多发性支气管软化、结核所致严重气管支气管狭窄束手无策。气管支架植入术开展为临床治疗气管狭窄提供了一种微创、有效手段,操作也相对简单,可于内镜或 X 线引导下实施。临床报道支架植入技术成功率为 95%~100%,操作时间在数分钟内,植入后临床呼吸困难缓解率为 88%~100%<sup>[3-4]</sup>。然而,现有气管支架植入后均存局限性,如出现肉芽组织增生、痰液储留、支架断裂、支架移位、气管再狭窄等<sup>[5-6]</sup>,尤其是良性气管狭窄支架植入后还需二次手术取出,给患者增加痛苦和花费。本研究采用可降解镁合金气管支架,旨在避免支架二次取出。该支架由单根丝整体性一体化编织而成,镁合金金属丝交汇处无焊接,可大大提高支架随咳嗽和呼吸改变形状的性能;支架植入后 30 d 出现金属丝断裂、支架解体及部分降解,主要是金属丝交汇处应力集中的缘故。

由于镁合金不具有自膨性和记忆性,支架植入时应以球囊扩张后释放。本研究中将支架压缩至球囊后装载于鞘管内,植入时既可保护实验兔声门,又可防止支架送入气管过程中自球囊脱落;结果提示镁合金支架径向支撑力不弱于 Ni-Ti 合金支架,但由于不具备自膨性,支架受到气管压缩后再膨胀能力较差。由于材质所限,镁合金支架也有一些不足:合金弹性模量不高,支架径向支撑性较差,不具备自膨性,植入需借助球囊扩张;支架金属丝疲劳性断裂发生率较 Ni-Ti 合金支架高;镁合金密度较低,

透视下显影稍差,需添加 X 线显影良好标记物,同时需考虑添加标记物与镁合金发生电偶腐蚀问题。

镁合金支架生物相容性高,植入后气管肉芽组织增生和痰液储留较镍钛合金支架少,且在气管狭窄解除后可逐渐降解,降解产物主要为镁离子,通过体内吸收和肾代谢调节,避免了良性气管狭窄患者支架植入后二次取出<sup>[7]</sup>。

本研究结论为,镁合金支架径向支撑力稍强于 Ni-Ti 合金支架,金属丝易断裂,但生物相容性良好,可降低肉芽组织增生。

### [参考文献]

- [1] 申楠,季洪健,冯建聪. 气道内支架在良性气道狭窄中的应用进展[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 367-370.
- [2] 邵国良,肖湘生. 内支架在良性气道狭窄中的应用现状与进展[J]. 介入放射学杂志, 2008, 17: 605-607.
- [3] Shaikh M, Kichenadasse G, Choudhury NR, et al. Non-vascular drug eluting stents as localized controlled drug delivery platform: preclinical and clinical experience[J]. J Control Release, 2013, 172: 105-117.
- [4] Han Y, Fan Z, Lu Z, et al. In vitro degradation of poly [(L-lactide)-co-(trimethylene carbonate)] copolymers and a composite with poly[(L-lactide)-co-glycolide] fibers as cardiovascular stent material[J]. Macromol Mater Eng, 2012, 297: 128-135.
- [5] Kawahara I, Ono S, Maeda K. Biodegradable polydioxanone stent as a new treatment strategy for tracheal stenosis in a rabbit model[J]. J Pediatr Surg, 2016, 51: 1967-1971.
- [6] Anton-Pacheco JL, Luna C, Garcia E, et al. Initial experience with a new biodegradable airway stent in children: is this the stent we were waiting for? [J]. Pediatr Pulmonol, 2016, 51: 607-612.
- [7] Novotny L, Crha M, Rauser P, et al. Novel biodegradable polydioxanone stents in a rabbit airway model[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2012, 143: 437-444.

(收稿日期:2017-05-16)

(本文编辑:边 信)