

·综述 General review·

食管支架在复杂性食管狭窄中的研究进展

吴斯蔚, 刘文静, 李超婧, 王富军, 王璐

【摘要】 食管狭窄为常见的消化类疾病,其中复杂性食管狭窄的患病比例逐年上升。支架置入术作为有效治疗手段已经成功应用于多数食管狭窄,但置入后不良反应限制了食管支架在治疗复杂性食管狭窄中的应用和推广。随着新技术及治疗方案日益进步,用于复杂性食管狭窄的食管支架成为新的研究方向,其中以高聚物线材为主体的生物可降解支架因其优异的组织相容性及可降解性有望成为解决复杂性食管疾病的有效途径。文章从复杂性食管狭窄治疗现状、食管支架的临床使用情况以及新型技术的应用前景作介绍,以期用于治疗复杂性食管狭窄的新型食管狭窄治疗方案提供研究依据和方向。

【关键词】 复杂性食管狭窄; 支架置入术; 食管支架

中图分类号:R735.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2020)-08-0842-05

Research progress in esophageal stent implantation for complex esophageal stricture WU Siwei, LIU Wenjing, LI Chaoping, WANG Fujun, WANG Lu. Textile Fabric Technology Key Laboratory of the Ministry of Education, Donghua University, Shanghai 201620, China

Corresponding author: WANG Fujun, E-mail: wff@dhu.edu.cn

【Abstract】 Esophageal stricture is a common digestive disease, among which the proportion of complex esophageal stricture is increasing year by year. Being an effective treatment, stent implantation has been successfully employed in most cases with esophageal stricture. Unfortunately, post-stenting adverse reactions have limited the development of esophageal stent implantation in the treatment of complex esophageal strictures. Along with the increasing progress of new technologies and therapeutic schemes, the research on the esophageal stents specially used for complex esophageal strictures has become a hot topic. Being its excellent histocompatibility and degradability, the biodegradable stent using polymer wires as the main materials is a hopeful device that will solve the problem in treating complex esophageal strictures. This article aims to make a comprehensive review concerning the present situation of the treatment of complex esophageal stricture, the clinical utilization of esophageal stents and the application prospect of new techniques in order to provide the basis and direction of the further studies on the new therapeutic schemes for complex esophageal strictures. (J Intervent Radiol, 2020, 29: 842-846)

【Key words】 complex esophageal stricture; stent implantation; esophageal stent

食管狭窄根据病情程度分恶性和良性:食管恶性狭窄通常由晚期食管癌引发^[1],90%以上的食管癌患者在确诊时已经是中晚期,总体5年生存率低于20%,支架置入作为恶性食管狭窄的姑息治疗选择之一,被欧洲胃肠道内镜学会(European Society of Gastrointestinal Endoscopy,ESGE)定为最佳治疗方案^[2]。

食管良性狭窄(benign esophageal strictures,BES)

的成因较多,约80%为消化性损伤,其余为先天性狭窄、术后吻合口狭窄以及放射性狭窄等^[3]。临床上根据治疗难易程度将BES分为简单性和复杂性,其中复杂性食管良性狭窄(refractory benign esophageal stricture, RBES)多是因组织纤维化所致的瘢痕狭窄,狭窄部分的长度通常多于20 mm,常规口径内镜难以顺利通过,且伴随严重腔内狭窄^[4]。现阶段RBES的治疗途径主要分为内镜下扩张、药物注射

及支架置入术。

1 复杂性食管狭窄治疗现状

近年来 BES 病因增加,内镜下黏膜剥离术等在手术中的应用可能导致切除病变组织后的食管黏膜周围损伤超过 3/4,引发食管狭窄。通常推荐内镜下扩张作为治疗此类狭窄的首选^[2],然而 30%~40%患者在长期随访过程中会出现病情反复以至需要手术治疗,10%以上患者会发展为 RBES^[5],Kochman 等^[6]将 RBES 定义为无法在 2 周内经由 5 次扩张作用达到 14 mm 的管腔直径,或一旦直径扩张至 14 mm 后无法保持食管持续 4 周的通畅。但实际临床的 RBES 情况要更为复杂^[7],当前探条扩张和球囊扩张是常用且较为成熟的技术,支架置入术因治疗时效性强而更具优势,但就目前疗效来看,置入后各类并发症较多,尚未得到积极的应用。

1.1 内镜下扩张

内镜下扩张通常作为第一步治疗,有探条和球囊两种方式,利用短暂机械扩张作用将食管撑至理想状态后即刻取出,一般需扩张 3 次以上。短期效果明显,但扩张时效短、病情容易反复,通常无法应对 RBES。

1.2 药物注射

药物注射常与内镜下扩张协同作用,能减少扩张次数,减轻并发症,药物多为类固醇激素和丝裂

霉素^[8],抑制成纤维细胞胶原合成以减少胶原沉积引起的瘢痕增生。当前研究表明丝裂霉素局部应用于 RBES 中安全有效^[9],但疗效有限且不良反应尚未明确。

1.3 支架置入术

支架置入术将食管支架置于病变狭窄处,通过支架自身径向支撑力扩张狭窄部位,具有长期疗效。在治疗 RBES 方面,ESGE 推荐在内镜下扩张失效的情况下使用暂时性自膨胀支架^[2],达到预期的扩张效果后再度取出支架。Martin 等^[10]通过是否放置食管支架组的对比研究,发现支架置入能有效减少额外扩张治疗,但并发症更加严重,并发症类型为移位、再狭窄、胸痛、食管反流和出血等,其中支架移位发生频率较高,因而在针对不同程度食管狭窄的手术操作过程中应考虑支架的支撑力度和实际操作的稳定性。考虑到内镜下扩张作用时间只在数秒到数分钟,以支架置入食管的方式延长作用时间达到长期的扩张效果被认为是一个更高效的治疗途径^[11]。

2 用于复杂性食管狭窄的食管支架

2.1 食管支架类型及发展历程

自 1976 年提出支架置入治疗方案起^[12],食管支架经历了从刚性塑料支架^[13]、不锈钢支架^[14]、镍钛合金支架到聚酯塑料支架^[15]及生物可降解支架^[16]等不同材料和结构的改进(表 1)。

表 1 食管支架发展历程及支架类型

支架类型	出现年份	商用代表性支架	特点
刚性塑料支架	1970 年代	Celestin 支架、Atkinson 支架(Cook, Inc)	用于扩张恶性食管狭窄,并发症高,几乎不再使用
不锈钢支架	1983	Z 型支架(Cook, Inc), Wallstent 支架(Boston Scientific)	组织相容性普遍较差,影响食管黏膜层血流量,造成食管组织的炎症反应等不良症状 ^[17] ,临床上逐渐减少了不锈钢支架的使用
镍钛合金支架	1990 年代	Ultraflex 支架(Boston Scientific)、Wallflex 支架(Boston Scientific)、Evolution 支架(Cook, Inc)	形状记忆特性,理想的径向支撑性,与不锈钢金属相比质地较为柔软,能显著减小异物感,采用表层覆膜减少组织增生,临床使用频率最高
聚酯塑料支架	2001	Polyflex 支架(Boston Scientific)	主体采用聚酯网状结构,移位率过高,缺乏远期治疗效果 ^[18] ,国内临床使用较少
完全可降解支架	2007	SX-ELLA-BD 支架(Ella-CS)	主体采用可降解高分子材料编织网状结构,两端膨大处放置钽金属颗粒。置入人体后支架径向支撑力保持 6~8 周,降解发生在 8~12 周,降解不稳定。临床使用较少

2.2 食管支架在治疗复杂性食管狭窄中的情况

自膨式塑料支架(self-expandable plastic stents, SEPS)被 FDA 批准用于 RBES 的治疗,目前唯一可用的商用 SEPS 为 Polyflex 支架(Boston Scientific),Repica 等^[5]通过分析 10 项研究共 130 例 RBES 患

者使用该支架的数据表明:SEPS 的置入手术成功率达到 98%,临床成功率达到 52%,24%患者发生早期的支架移位,21%患者需再次内镜下干预治疗,9%患者出现明显的并发症如胸痛和出血。研究表明 SEPS 在 RBES 的治疗中虽支架位移率高(<50%),

但绝大多数塑料支架都能通过手术二次取出,故总体而言是有效且安全的,可以作为内镜下扩张的替代治疗方案。

全覆膜自膨式金属支架(fully covered self-expanding metal stents, FCSEMS)表面全覆膜可阻碍组织通过金属网眼向支架内生长,能预防组织粘连,置入后可二次取出,理论上也适应于 RBES 的支架置入治疗。Fuccio 等^[19]分析了 10 项研究共 227 位 RBES 患者使用 FCSEMS 治疗 RBES 的数据表明:长期治疗成功率在 35%~45%,这取决于 RBES 的严重程度,并受到患者前期治疗的影响。不同类型的 FCSEMS 的位移率为 25%~35%,20%~25% 患者出现不良反应,尽管 FCSEMS 和 SEPS 的治疗结果在统计学上差异不大,但在 FCSEMS 置入和反复探条扩张的对比研究中显示,FCSEMS 可以减轻患者的治疗负担,改善患者的生活质量^[20]。

生物可降解食管支架(biodegradable esophageal stent, BDES)能避免再次取出手术而在治疗 RBES 中具有很好的应用前景, Fuccio 等^[19]通过 4 组研究共 77 例患者使用 BDES 的情况表明,使用 BDES 与 FCSEMS 无显著差异,30%~40% 患者能长期缓解吞咽困难,20%~25% 患者会出现出血及严重的胸痛等,几乎无支架位移情况。van Halsema 等^[21]通过临床研究表明 SEMS、BDES 和 SEPS 在 RBES 的临床成功率为分别为 14.1%, 32.9%, 27.1%, 支架迁移率分别为 31.8%, 14.3%, 27.1%, 证实生物可降解支架在 RBES 治疗中支架位移率较低,总体成功率最优。Yano 等^[22]通过跟进 18 例使用完全可降解支架的患者并对后续吞咽困难等级进行评分,证实 BDES 在 RBES 治疗中是有效且可接受的,但若患者前期进行过放化疗治疗,则长期疗效有限。McCain 等^[23]通过随访 20 例 RBES 患者置入 BDES 的后期研究表明,可降解支架对半数以上患者具有长期疗效,对其余患者则能有效延长其二次治疗期间的间隔时间。

3 食管支架发展前景

现临床使用食管支架仍不可避免出现各类并发症。随着放化疗技术的发展,用于恶性狭窄食管支架在部分发达国家使用频率已有所下降,而 RBES 治疗还没有一个长期有效的治疗方案^[24],在内镜下扩张应对 RBES 无效时,支架置入术因具有持续有效的径向扩张强力仍是优先考虑的治疗方案。Yang 等^[25]经内镜递送少量低浓度腐蚀剂的方式

成功建立了适用于支架置入研究的 BES 兔模型,有望促进支架置入在复杂性食管狭窄中的研究及应用,目前已经有新的治疗技术和新型支架治疗方案提出^[22,26]。

3.1 Stent-in-stent 技术(SIS)

SIS 技术^[27]的适应证之一为 RBES,主要针对组织增生和支架回收困难的问题,通过在部分覆膜支架管腔内部放置全覆膜支架,诱导嵌入支架之间的黏膜组织因受到压力而坏死,减轻组织增生问题,使得部分覆膜支架较以往容易回收,但观察 SIS 技术移除双重支架的过程中仍有食管溃疡和小范围出血的情况的发生。

3.2 3D 打印柔性支架

3D 打印柔性管状聚合物支架^[28-29]主体材料可选用 PLA 和 TPU 或两者混合,通过改变两者比例来调节聚合物支架的机械性能,支架具有足够的柔韧性,便于支架在输送系统中的压缩以及释放后的自扩张。据研究,螺旋形支架的自膨胀力高于非螺旋形支架的自膨胀力。根据与离体正常猪食管中的非螺旋支架相比,支架外侧的螺旋显著增加了抗迁移力,有望适应于复杂性食管良性狭窄。

3.3 生物可降解支架

BDES 最早由 Fry 等^[30]在 1997 年制备,主体采用 PLA 且疗效显著。支架主体材料通常选用经 FDA 认证的可降解高分子线材如 PLA、PGA 和 PPDO 等^[31]。除了已经临床使用的 ELLA 支架外,还有其他处在研究阶段的 BDES:分段式 PPDO 生物可降解食管支架^[32],通过梯度降解来保持良好的机械强力;PDO/PLLA 复合皮芯结构增强型可降解食管支架^[33],具备降解可控性;可降解镁合金^[34]和锌基合金食管支架在手术过程中可顺利显影,便于临床使用。

4 结论与展望

近年来支架置入术在针对 RBES 的治疗中得到越来越多的实验数据支持,但考虑到动物实验及临床使用中支架置入后并发症的问题,目前并没有针对该类食管狭窄的理想支架。新型食管支架或具备更优的扩张效果,或更适应人体愈合速率的降解可控性,但缺乏大规模样本的数据支持。随着对生物可降解食管支架治疗研究的推进,发现 BDES 具有无需二次介入,可减缓胸痛恶心等早期并发症,与组织细胞具有较优的生物相容性且能适应儿童发育等优势。多数研发中的 BDES 已经进入到临床

试验阶段,尽管它目前在结构设计、材料选择和规模制备工艺方面不够成熟^[35-36],支架整体力学性能不足可能引发支架移位甚至滑脱,炎症及组织增生问题可能引发再狭窄,导致其安全性尚缺乏远期随访资料的论证。当前已有研究通过设计新型支架结构进行多层次降解,探究不同复合增强线材或可降解金属的方式来提升支架径向支撑强力,考虑到可降解高分子是良好的药物载体,可采用药物涂层或覆膜涂层的方式适当抑制炎症,减缓组织增生问题,上述并发症可能得到缓解。随着食管支架的改进及介入治疗的优化,有望出现更安全有效的支架类型,食管支架尤其是可降解类型的食管支架在 RBES 中将得到更加广泛的应用。

[参考文献]

- [1] Włodarczyk JR, Kuzdzal J. Stenting in palliation of unresectable esophageal cancer[J]. *World J Surg*, 2018, 42: 3988-3996.
- [2] Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline[J]. *Endoscopy*, 2016, 48: 939-948.
- [3] Vermeulen BD, Siersema PD. Esophageal stenting in clinical practice: an overview[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2018, 16: 260-273.
- [4] 王敏, 张银, 范志宁. 食管良性狭窄内镜下治疗的研究进展[J]. *中国微创外科杂志*, 2016, 16: 365-369.
- [5] Repici A, Hassan C, Sharma P, et al. Systematic review: the role of self-expanding plastic stents for benign oesophageal strictures[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010, 31: 1268-1275.
- [6] Kochman ML, McClave SA, Boyce HW. Refractory and the recurrent esophageal stricture: a definition[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62: 474-475.
- [7] Thomas T, Abrams KR, Subramanian V, et al. Esophageal stents for benign refractory strictures: a meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2011, 43: 386-393.
- [8] Ravich WJ. Endoscopic management of benign esophageal strictures[J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2017, 19: 50.
- [9] 陈忆嘉, 季国忠. 丝裂霉素 C 在顽固性食管狭窄中的应用进展[J]. *医学研究生学报*, 2015, 28: 1209-1212.
- [10] Martin RC, Woodall C, Duvall R, et al. The use of self-expanding silicone stents in esophagectomy strictures: less cost and more efficiency[J]. *Ann Thorac Surg*, 2008, 86: 436-440.
- [11] Siersema PD. How to approach a patient with refractory or recurrent benign esophageal stricture[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 7-10.
- [12] Hill JL, Norberg HP, Smith MD, et al. Clinical technique and success of the esophageal stent to prevent corrosive strictures[J]. *J Pediatr Surg*, 1976, 11: 443-450.
- [13] Irani S, Kozarek R. Esophageal stents: past, present, and future[J]. *Tech Gastrointest Endosc*, 2010, 12: 178-190.
- [14] Frimberger E. Expanding spiral: a new type of prosthesis for the palliative treatment of malignant esophageal stenoses[J]. *Endoscopy*, 1983, 15: 213-214.
- [15] Jafri SA, Jay Roberts DO, Smith A. Successful management of early gastrogastroic fistula using fully covered esophageal stent[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2018, 14: 1911-1913.
- [16] Ham YH, Kim GH. Plastic and biodegradable stents for complex and refractory benign esophageal strictures[J]. *Clin Endosc*, 2014, 47: 295-300.
- [17] Baron TH. Covered self-expandable metal stents for benign biliary tract diseases[J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2011, 27: 262-267.
- [18] Holm AN, de la Mora Levy JG, Gostout CJ, et al. Self-expanding plastic stents in treatment of benign esophageal conditions[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67: 20-25.
- [19] Fuccio L, Hassan C, Frazzoni L, et al. Clinical outcomes following stent placement in refractory benign esophageal stricture: a systematic review and meta-analysis[J]. *Endoscopy*, 2016, 48: 141-148.
- [20] Kappelle WF, van Hooft JE, Spaander MCW, et al. Treatment of refractory post-esophagectomy anastomotic esophageal strictures using temporary fully covered esophageal metal stenting compared to repeated bougie dilation: results of a randomized controlled trial[J]. *Endosc Int Open*, 2019, 7: E178-E185.
- [21] Van Halsema EE, van Hooft JE. Clinical outcomes of self-expandable stent placement for benign esophageal diseases: a pooled analysis of the literature[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2015, 7: 135-153.
- [22] Yano T, Yoda Y, Nomura S, et al. Prospective trial of biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures after curative treatment of esophageal cancer[J]. *Gastrointest Endosc*, 2017, 86: 492-499.
- [23] McCain S, McCain S, Quinn B, et al. The role of biodegradable stents in the management of benign, and malignant oesophageal strictures: a cohort study[J]. *Surgeon*, 2016, 14: 322-326.
- [24] Cahen DL, van der Merwe SW, Laleman W, et al. A biodegradable non-covered self-expandable stent to treat pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis: a proof of principle[J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87: 486-491.
- [25] Yang K, Li X, Zhou B, et al. Sodium hydroxide-induced esophageal stricture via an endoscopic injection needle: a novel rabbit model of corrosive injury[J]. *J Intervent Med*, 2018, 1: 5-8.
- [26] Forootan M, Tabatabaee M, Mosaffa N, et al. Investigating esophageal stent-placement outcomes in patients with inoperable non-cervical esophageal cancer[J]. *J Cancer*, 2018, 9: 213-218.
- [27] Davee T, Irani S, Leggett CL, et al. Stent-in-stent technique for removal of embedded partially covered self-expandable metal stents[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30: 2332-2341.
- [28] Lin M, Firoozi N, Tsai CT, et al. 3D-printed flexible polymer stents for potential applications in inoperable esophageal malignancies[J]. *Acta Biomater*, 2019, 83: 119-129.
- [29] 张智强, 王文利, 赵航, 等. 可降解防返流食管胃吻合支架的研制及体内实验研究[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2018, 39: 54-59.

- [30] Fry SW, Fleischer DE. Management of a refractory benign esophageal stricture with a new biodegradable stent[J]. Gastrointest Endosc, 1997, 45: 179-182.
- [31] 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.
- [32] 颜波,施瑞华,冯亚东,等. 新型可降解食管支架动物实验研究[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25:155-159.
- [33] Walter D, van den Berg MW, Hirdes MM, et al. Dilation or biodegradable stent placement for recurrent benign esophageal strictures: a randomized controlled trial[J]. Endoscopy, 2018, 50: 1146-1155.
- [34] 杨凯,朱悦琦,苑天文,等. 硅膜-镁合金可降解支架置入兔食管可行性及组织反应——体外和体内初步研究[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:816-822.
- [35] Bae IH, Lim KS, Park JK, et al. Mechanical behavior and in vivo properties of newly designed bare metal stent for enhanced flexibility[J]. J Ind Eng Chem, 2015, 21: 1295-1300.
- [36] Kones O, Oran E. Self-expanding biodegradable stents for postoperative upper gastrointestinal issues[J]. JSLS, 2018, 22: e2018.00011.
- (收稿日期:2019-09-24)
(本文编辑:俞端纲)

欢迎投稿 欢迎订阅 欢迎刊登广告
《Journal of Interventional Medicine》
网址: www.keaipublishing.com/JIM
邮箱: j_intervent_med.@163.com