

·实验研究 Experimental research·

新型可降解防移位食管支架实验研究

颜 波, 狄镇海, 施瑞华, 冷德嵘, 吕朋华

【摘要】 目的 通过动物实验探讨新型可降解防移位食管支架的安全性、降解性能及设计策略。**方法** 采用医用聚对二氧环己酮[poly(p-dioxanone), PPDO]编制有“倒刺结”结构(实验组)和无“倒刺结”结构(对照组)的全覆膜分段式食管支架,分别植入巴马猪食管。术后每周 1 次胃镜检查,直至支架降解滑落。胃镜下观察支架移位、支架降解和食管黏膜增生情况。**结果** 实验组($n=9$)、对照组($n=9$)实验猪分别植入有“倒刺结”、无“倒刺结”食管支架各 9 枚,手术均获成功。未出现食管破裂出血、生命体征异常等并发症。术后 1、2、4 周两组支架移位程度评分差异有统计学意义($P<0.05$)。两组支架降解和黏膜增生反应相当,每周评分差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 新型可降解防移位食管支架植入安全,未发生严重并发症。早期(1~4 周内)防移位效果显著,不影响支架降解,不增加食管黏膜增生,有一定的临床应用前景。

【关键词】 食道狭窄;可生物降解食管支架;动物实验

中图分类号:R735.1 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2021)-02-0153-05

Experimental study on novel biodegradable and anti-displacement esophageal stents YAN Bo, DI Zhenhai, SHI Ruihua, LENG Derong, LÜ Penghua. Department of Interventional Radiology, Subei People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu Province 225001, China

Corresponding author: LÜ Penghua, E-mail: dryanbo@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety, degradation property and the design of a novel biodegradable and anti-displacement esophageal stent through animal experiment. **Methods** The novel biodegradable full-covered segmented esophageal stents made with polydioxanone were used in this study. Implantation of stent in Bama pig's esophagus was performed by using the stent carrying a "barbed knot" (experimental group) or with the stent having no a "barbed knot" (control group). After the implantation of stent, gastroscopic examination was performed once a week until the stents were fully degraded. Observation of stent displacement, stent degradation process, and esophageal mucosal hyperplasia were carried out with gastroscopy. **Results** The stent with "barbed knot" and the stent with no "barbed knot" were implanted in the pigs of experimental group($n=9$) and the the pigs of control group($n=9$) separately, and successful implantation was accomplished in all pigs. No complications such as esophageal rupture, hemorrhage and abnormal vital signs occurred. One, 2 and 4 weeks after operation, the difference in stent shifting degree score between the two groups was statistically significant($P<0.05$). The stent degradation and mucosal hyperplasia in both groups were similar, and no statistically significant difference in weekly scoring value existed between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** The implantation of novel biodegradable and anti-displacement esophageal stent is safe with no severe complications. Its early anti-displacement effect(within 1-4 weeks) is remarkable. The stent degradation process is not affected and the esophageal mucosal hyperplasia will not increase. Therefore, this novel biodegradable and anti-displacement esophageal stent has certain clinical application prospect. (J Intervent Radiol, 2021, 30: 153-157)

【Key words】 esophageal stenosis; biodegradable esophageal stent; animal experiment

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2021.02.011

作者单位: 225001 江苏扬州 苏北人民医院介入放射科(颜 波、吕朋华);江苏大学附属医院介入科(狄镇海);东南大学附属中大医院消化科(施瑞华);南京微创医学有限公司(冷德嵘)

通信作者: 吕朋华 E-mail: dryanbo@163.com

食管良性狭窄经典治疗方法包括内镜下球囊/探条扩张术、支架植入术等^[13]。内镜下球囊/探条扩张术近期效果明确,远期复发率可高达 30%~40%^[4]。支架植入术可达到持续扩张、保持食管通畅效果,但传统金属支架术后会发生支架内再狭窄、胸痛不适、支架穿孔、支架难以取出、局部异物感及食管破裂大出血等一系列并发症^[56]。近 20 年来生物可降解聚乳酸(poly lactide, PLA)支架、镁合金支架、SX-Ella-BD 医用聚对二氧环己酮[poly(p-dioxanone), PPDO]支架先后应用于临床,但其并发症如部分患者植入 SX-Ella-BD 支架后短期内出现严重组织增生反应,甚至支架滑脱或移位等,使进一步广泛应用受到限制^[78]。本实验对比分析 PPDO 全覆膜带防移位“倒刺结”分段式食管支架与无“倒刺结”支架植入巴马猪食管中的降解过程,旨在评估新型防移位设计支架的可行性和安全性。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 新型可降解防移位食管支架制作

医用 PPDO 双丝编织制成管状支架,总体长 80 mm,主体直径 28 mm;主体 5 个节段,每节 10 mm,节与节间稀网连接(共 6 个连接),每个稀网长度 5 mm;支架两端 10 mm 膨大杯口状,杯口直径 30 mm;支架外全覆膜左旋多聚乳酸(PLLA),厚度为 0.5 mm;支架两端 3、6、9、12 点方位各编制一 3 mm “倒刺结”结构(图 1)。同时制备同类无“倒刺结”结构支架,作为对照组。两组支架均由南京微创医学科技公司提供。



图 1 PPDO 全覆膜带“倒刺结”分段式食管支架

1.2 支架植入

取 18 只实验专用纯种健康小型巴马猪(汇智赢华医疗科技上海公司),5~6 个月龄,体重(40±2.5) kg,雌雄不限,对照组和实验组各 9 只。术前禁食 24 h,禁饮 6 h。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(根据每枚支架植入过程所用时间及动物个体对麻醉耐受差异酌情追加或减少剂量,但不超过麻醉药品最大剂量),将猪固定于实验台上,Olympus 电子胃镜经口探查食管,记录食

管入口和贲门口位置并推算出食管总长度,评估食管中段位置及预计释放支架位置;胃镜下将支架植入器送至预设位置,缓慢释放带“倒刺结”/不带“倒刺结”食管支架,并存图存档;通过内置 30 mm 球囊分别在释放支架上口中段和下口行扩张成形术,每次球囊扩张时间 2 min,支架完全扩张并安全固定于食管中段。

1.3 胃镜检查 and 随访

术后实验猪全部分笼饲养,每天 3 次按照体重×0.04 定时给予专用饲料(南通正大科技饲料公司,饲料 pH 7.0,加水比例为 1:6),记录进食量和体重变化。每周 1 次胃镜检查,直至支架降解滑落。胃镜下观察支架移位、支架降解和食管黏膜增生情况。术后 1、2 周若发现支架扩张不贴壁,用 30 mm 球囊扩张 2 min,使之完全贴壁食管;若实验猪死亡,即解剖明确死因。

1.4 术后观察指标

本研究制定了支架移位程度评分标准(表 1)、支架降解评分标准^[9](表 2)、食管黏膜增生评分^[9](表 3)标准。

表 1 支架移位程度评分标准

等级	标准
0	正常,无支架移位;
1	支架移位距离变化值≤1 cm;
2	支架移位距离变化值 1~<2 cm;
3	支架移位距离变化值≥2 cm;
4	支架完全滑脱

表 2 支架降解评分标准

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

表 3 食管黏膜增生评分标准

等级	标准
0	正常黏膜,无增生;
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	增生的肉芽组织超过支架内平面,单个增生结节最大直径<5 mm;
3	增生的肉芽组织超过支架内平面,单个增生结节最大直径<10 mm;
4	增生的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

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间分级值比较用

LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

对照组($n=9$)、实验组($n=9$)分别植入 PPDO 全覆膜分段式食管支架、全覆膜带“倒刺结”分段式食管支架 9 枚,手术过程均顺利,支架释放至预定部位并顺利度过术后 24 h。术中无一例死亡,未出现食管破裂出血休克、生命体征异常等并发症。术后 1~3 d 实验猪日进食总量较术前略有下降,3 d 后逐渐恢复。实验期间所有动物无死亡、食欲下降、体重下降和营养不良。术后 1 周、2 周、4 周两组支架移位程度评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 4)。术后两组各时点食管黏膜增生评分(表 5)、支架降解评分(表 6) 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组支架降解和黏膜增生反应相当(图 2、3)。

表 4 两组术后支架移位程度评分对比

术后	对照组($n=9$)	实验组($n=9$)	<i>t</i> 值	$\bar{x} \pm s$ <i>P</i> 值
1 周	0.33±0.50	0.11±0.33	5.776	0.029
2 周	0.55±0.52	0.11±0.33	11.180	0.004
3 周	1.33±1.22	0.78±0.67	2.208	0.157
4 周	2.22±0.44	1.11±0.78	4.878	0.042
5 周	1.89±1.27	1.67±0.87	1.896	0.188
6 周	2.44±0.88	2.11±0.60	3.108	0.097
7 周	3.00±0.71	2.56±0.73	0.713	0.411
8 周	3.56±0.88	3.00±1.00	1.000	0.332
9 周	4.00±0.00	4.00±0.00	—	—

表 5 两组食管黏膜增生评分对比

术后	对照组($n=9$)	实验组($n=9$)	<i>t</i> 值	$\bar{x} \pm s$ <i>P</i> 值
1 周	0.44±0.53	0.33±0.50	0.703	0.414
2 周	1.44±0.53	1.22±0.44	3.114	0.097
3 周	2.44±0.53	2.22±0.44	3.114	0.097
4 周	3.44±0.73	3.11±0.60	1.561	0.229
5 周	2.11±0.33	2.22±0.44	1.553	0.231
6 周	2.11±0.60	2.55±0.73	1.103	0.309
7 周	1.33±0.50	1.56±0.52	0.703	0.414
8 周	0.33±0.50	0.44±0.53	0.703	0.414
9 周	0	0	—	—

3 讨论

生物可降解支架是食管支架研究热点^[9-14]。其最大优点是植入人体后逐步降解吸收,避免了回收/取出支架带来食管二次损伤。理论上理想的生物可降解食管支架,必须同时具备优良的径向支撑力,防止支架移位及组织增生较低。目前用于临床的商业化生物可降解 PLLA 食管支架植入体内移位率较高^[15],近年已无相关研究;PPDO 支架径向支撑力所有提高,但移位率也达 20%左右,其裸支架有较

表 6 两组支架降解评分对比

术后	对照组($n=9$)	实验组($n=9$)	<i>t</i> 值	$\bar{x} \pm s$ <i>P</i> 值
1 周	0.33±0.50	0.33±0.50	0.000	1.000
2 周	0.44±0.52	0.33±0.50	0.703	0.414
3 周	0.67±0.50	0.56±0.53	0.703	0.414
4 周	1.44±0.73	1.11±0.93	1.043	0.322
5 周	1.78±0.67	1.67±1.00	1.651	0.217
6 周	2.11±0.60	2.44±0.88	3.108	0.097
7 周	2.56±0.73	3.00±0.71	0.713	0.411
8 周	3.56±0.88	3.00±1.00	1.000	0.332
9 周	3.89±0.33	3.78±0.44	1.553	0.231
10 周	4.00±0.00	4.00±0.00	—	—

高的食管黏膜增生反应^[16]。支架移位和食管黏膜反应性增生,已成为目前制约可降解食管支架的主要问题。本实验对比带“倒刺结”PPDO 全覆膜分段支架和无“倒刺结”PPDO 全覆膜分段支架结果显示,实验组无一例支架移位滑脱发生,尤其是支架植入早期(1~4 周内)防移位效果更好,说明该支架径向支撑力较优异;未发生动物体重减轻、与支架相关梗阻、食管穿孔出血等并发症。

本实验支架的“倒刺结”和全覆膜设计新颖,防移位、防黏膜增生效果令人满意。在支架两端 3、6、9、12 点方位各编制一 3 mm“倒刺结”结构,主要考虑是显著提高支架两端固定作用。狄镇海等^[17]在兔实验研究中发现,食管支架植入后黏膜增生主要发生于支架两端并凸向支架内。Cwikiel 等最早在猪实验研究中发现食道黏膜增生多发生在支架两端,原因可能与支架剪切力有关^[18]。本实验观察到实验组支架两端增生较对照组轻,主要是因为“倒刺结”结构避免了食管两端支架与食管壁接触面积,同时由于其部分嵌入食管黏膜内,防移位作用明显好于对照组。Na 等^[19]设计第一代自膨式食管金属支架时支架中段编制 2 枚倒刺,应用于 11 例食管狭窄患者后有 4 例出现明显疼痛反应,1 例出现食管瘘。本研究支架“倒刺结”材料为可降解材料,实验中未发生食管瘘等。本研究采用的外覆可降解膜结构对支架降解也有影响。曹洋等^[20]对比无覆膜和全覆膜可降解食管支架降解,发现全覆膜支架植入组降解时间、组织增生反应均较无覆膜支架组延长,尤其是植入早期(1~3 周)食管黏膜组织反应性评分(TRS)低于无覆膜支架组。本实验中全覆膜可降解支架降解时间和降解评分与曹洋等^[20]报道相符。Shang 等^[21]报道可降解食管支架外覆膜由厚度 0.4~1.2 mm 聚乳酸-羟基乙酸共聚物(PLGA)线状编制,其降解时间为 6~8 周。本实验外覆膜支架总降解时间与之相近。外覆膜降解并不影响支架本身降解性能。

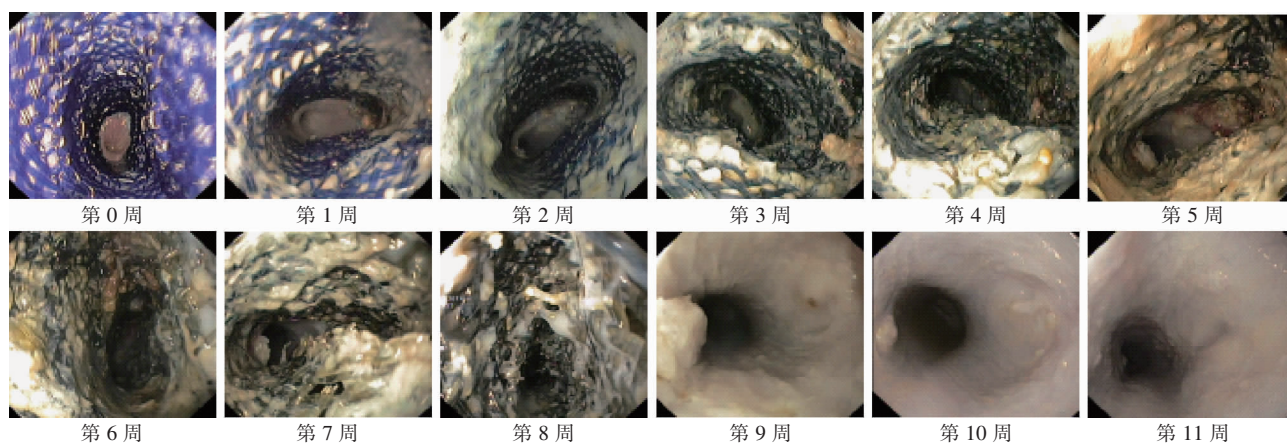


图 2 对照组胃镜下各时点支架降解和黏膜增生情况影像

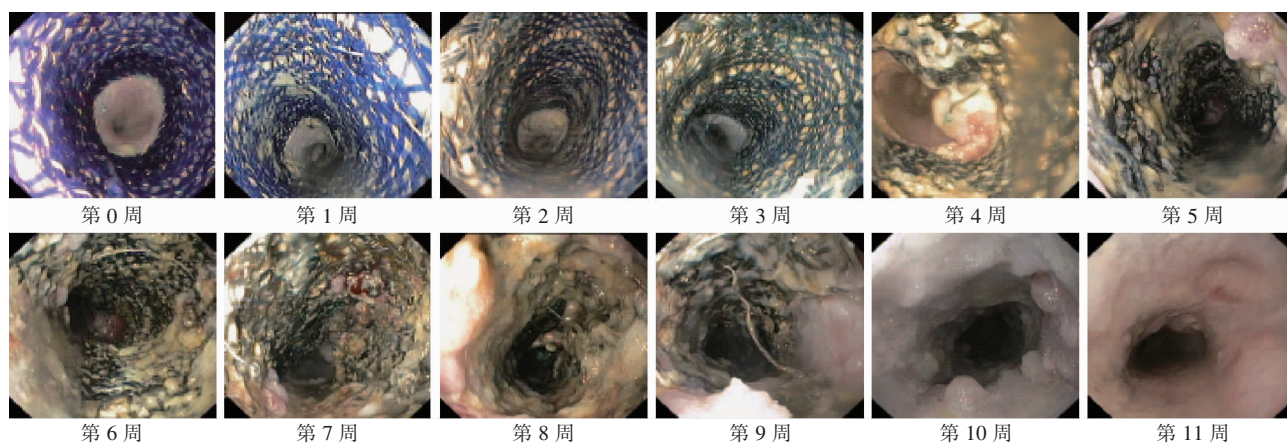


图 3 实验组胃镜下各时点支架降解和黏膜增生情况影像

本实验在支架植入过程和术后 2 周内应用球囊辅助扩张,术后早期(1~4 周)防移位效果尚可。众所周知可降解食管支架释放后及时扩张性能差,因为可降解高分子材料记忆性能远不如金属材料。Canena 等^[22]研究发现可降解食管支架释放后即刻食管球囊扩张,有助于食管支架在位固定。Walter 等^[3]研究发现可降解食管支架扩张需在 2 周内密切随访,以达到目标直径 >16 mm。本研究实验组所有可降解食管支架,在术中和 2 周内球囊扩张随访中均未观察到出血、穿孔及瘘管形成等严重并发症;2 周内随访期实验组、对照组分别有 2 头、3 头猪接受有效扩张,差异无统计学意义,且并未影响“倒刺结”结构支架 2 周内成形和贴壁。本研究实验组支架总体防移位效果产生于支架降解前期,如术后 1 周、4 周,说明支架防移位“倒刺结”结构设计对支架早期固定有一定作用。本实验同时也发现,支架不贴壁位置于“倒刺结”位置并无相关性。

食管支架移位是食管支架植入术后较为常见并发症,发生率可达 4%~36%^[23-24]。支架移位不仅不能起到支撑狭窄作用,严重时还可能并发出血、

消化道穿孔、胃肠道梗阻、食管气管瘘等。目前对食管支架防移位策略的研究不多。部分学者研究发现,采用部分覆膜支架可降低移位率,支架两端膨大的未覆膜部分在消化道管腔中有着较大附着力和摩擦力,不易发生移位和脱落,但会增加支架两端口组织增生^[25]。曾宪强等^[26]研究发现不同支架编制法对支架移位也有影响,如 Z 型为 1/46,编织型为 2/58,针织型为 1/49,但具体何种编制方法较好尚待进一步研究。全覆膜自膨式金属支架 Alimaxx-E 在前些年研究较热,其主要有特殊的传送系统,外表面有 20 个抗移位支杆稳定锚定于食管壁内,但防移位效果并不佳^[27]。有研究设计镍钛双层支架(聚氨酯内层,覆膜镍钛丝管外层),大杯口设计直径可达 26 mm,随着时间推移支架网格结构慢慢嵌入食管壁内,可很大程度降低移位率^[27]。刘巧影等^[28]采用金属夹钳夹固定食管支架,结果表明 2 枚金属夹固定支架 2 周内不易移位,随后支架扩张贴壁固定,金属夹自动脱落,但其疗效还需大规模随机对照研究验证。

总之,本实验结果显示带“倒刺结”结构 PPDO

全覆膜分段式食管支架植入安全,未发生严重并发症。早期(1~4 周内)防移位效果好,不影响支架降解,不增加食管黏膜增生。有“倒刺结”结构支架和 2 周扩张策略为预防可降解食管支架移位带来一崭新思路,临床应用前景广阔。

参考文献

- [1] Everett SM. Endoscopic management of refractory benign oesophageal strictures[J]. Ther Adv Gastrointest Endosc, 2019, 12:1-12.
- [2] Shah JN. Benign refractory esophageal strictures:widening the endoscopist's role[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 63: 164-167.
- [3] 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.
- [4] Tanaka T, Takahashi M, Nitta N, et al. Newly developed biodegradable stents for benign gastrointestinal tract stenoses: a preliminary clinical trial[J]. Digestion, 2006, 74: 199-205.
- [5] Dua KS, Vleggaar FP, Santharam R, et al. Removable self-expanding plastic esophageal stent as a continuous, non-permanent dilator in treating refractory benign esophageal strictures: a prospective two-center study[J]. Am J Gastroenterol, 2008, 103: 2988-2994.
- [6] de Wijkerslooth LR, Vleggaar FP, Siersema PD. Endoscopic management of difficult or recurrent esophageal strictures[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106: 2080-2091.
- [7] 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: E137-E138.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 曹亚玲,黄茂涛,冯早明.生物可降解食管支架的研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2014, 10:688-691.
- [11] 颜波,狄镇海.生物可降解食管支架的研究进展[J]. 广东医学, 2014, 35:3759-3762.
- [12] 高小龙,冷德嵘,刘春俊,等. 新型可降解食管支架的设计研究[J]. 中国医疗器械信息, 2016, 22:1-7.
- [13] 杨凯,朱悦琦,程英升. 食管良性狭窄药物镁合金可降解支架研究现状及展望[J]. 介入放射学杂志, 2015, 24:452-456.
- [14] 杨凯,程英升,朱悦琦,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.
- [15] Saito Y, Tanaka T, Andoh A, et al. Novel biodegradable stents for benign esophageal strictures following endoscopic submucosal dissection[J]. Dig Dis Sci, 2008, 53: 330-333.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 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.
- [19] Na HK, Song HY, Kim JH, et al. How to design the optimal self-expandable oesophageal metallic stents: 22 years of experience in 645 patients with malignant strictures[J]. Eur Radiol, 2013, 23: 786-796.
- [20] 曹洋,冯亚东,焦春花,等. 分段式可降解食管支架的临床前评价[J]. 浙江大学学报(医学版), 2017, 46:649-655.
- [21] Shang L, Pei QS, Xu D, et al. Novel detachable stents for the treatment of benign esophageal strictures[J]. Exp Ther Med, 2020, 19: 115-122.
- [22] 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.
- [23] Vleggaar FP, Siersema PD. Expandable stents for malignant esophageal disease[J]. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2011, 21: 377-388.
- [24] Schoppmann SF, Langer FB, Prager G, et al. Outcome and complications of long-term self-expanding esophageal stenting[J]. Dis Esophagus, 2013, 26: 154-158.
- [25] Hindy P, Hong J, Lam-Tsai Y, et al. A comprehensive review of esophageal stents[J]. Gastroenterol Hepatol (NY), 2012, 8: 526-534.
- [26] 曾宪强,王荣勤,邵合德. 临床常见不同类型食管支架应用[A]. 第九届全国消化道恶性病变介入诊疗研讨会暨 2009 消化介入/内镜新技术国际论坛[C]. 河南新乡, 2009:219-220.
- [27] Uitdehaag MJ, van Hooft JE, Verschuur EM, et al. A fully-covered stent (Alimaxx-E) for the palliation of malignant dysphagia: a prospective follow-up study[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 70: 1082-1089.
- [28] 刘巧影,王昌雄. 金属夹在食管支架置入围手术期内预防移位的应用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22:687-689.

(收稿日期:2019-11-21)

(本文编辑:边 皓)