

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.11.009

新型可降解支架治疗食管吻合口瘘的疗效分析*

杨 健¹ 孟礼飞¹ 谢 晓¹ 胡 瑞¹ 蒋连勇¹ 崔文国² 肖海波^{1Δ}

(1 上海交通大学医学院附属新华医院心胸外科 上海 200092; 2 苏州大学骨科研究所 江苏 苏州 215006)

摘要 目的:评价新型生物可降解支架治疗颈部食管吻合口瘘的效果,为治疗食管吻合口瘘提供理论依据。**方法:**将成年健康新西兰大白兔采用切开吻合置管造瘘法建立颈部食管吻合口瘘的动物模型,1周后,食管造影确定食管瘘口完成。完全随机分组,空白对照组(A组,n=5),对照组(B组,n=5)和实验组(C组,n=5)。实验组使用生物可降解支架封闭瘘口,而对照组应用同规格不可降解支架封堵食管瘘口。植入后每周行食管造影,观察支架及瘘口情况,植入后8周为实验终点。**结果:**本研究成功建立了兔颈部食管吻合口瘘的动物模型,至实验终点,普通支架组,支架覆盖瘘口,未发生支架移位及穿孔等现象。新型可降解支架组,3例支架分别在支架植入后5-8周分解,发生移位。实验组与对照组闭合率无统计学意义(4/5比3/5, $P>0.05$)。**结论:**新型生物可降解支架是治疗食管吻合口瘘的一种有效方法。

关键词:食管;吻合口瘘;食管造影;生物可降解支架

中图分类号:R-33;R655.4;R735.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)11-2043-04

Novel Esophageal Stent for Treatment of Anastomotic Leakage*

YANG Jian¹, MENG Li-fei¹, XIE Xiao¹, HU Rui¹, JIANG Lian-yong¹, CUI Wen-guo², XIAO Hai-bo^{1Δ}

(1 Department of Cardiothoracic Surgery, Xinhua Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 200092, China;

2 Department of Orthopedics, Soochow University, Suzhou, Jiangsu, 215006, China)

ABSTRACT Objective: To assess the safety and effectiveness of the biodegradable stent in the management of esophageal anastomotic leakage. **Methods:** A total of 15 rabbits' models of anastomotic leakage were randomly divided into a control group(A group, n=5, no stent insertion), a plastic stent group(B group, n=5), and degradable stent group (C group, n=5), then underwent stent insertion to cover the leakage. Esophagography was performed every week. **Results:** Stent insertion was well tolerated. Biodegradable stents migrated in three rabbits, and there was no stents migrated in plastic group. Esophageal wall remodeling was similar in biodegradable and plastic stent groups. Esophageal injury and collagen deposition following stent insertion were similar and there was no difference. **Conclusions:** Esophageal biodegradable stents could provide reliable support, with acceptable migration rates and provide a new method for treatment of anastomotic leaks.

Key words: Esophagus; Anastomotic leakage; Esophagography; Biodegradable stent

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R655.4; R735.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)11-2043-04

前言

吻合口瘘是食管癌手术后最严重的并发症,其病死率9%-18%^[1,2],消化液沿着瘘口进入纵隔腔和胸腔可引起严重感染,病人感染症状严重,甚者可发生急性呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭,自然病程预后差^[3,4]。食管支架在术后吻合口瘘、穿孔等的治疗中的使用可使患者获益^[5,6]。近年来生物可降解支架被用于治疗术后吻合口瘘,对于吻合口瘘的愈合有较高的成功率^[7]。可降解性食管支架(biodegradablestent, BDS)单丝由生物可降解或者可吸收材料制成,无需取出,避免二次操作,有效降低不良并发症的发生率,并且能在短期内支撑管腔、封堵瘘口。本研究将通过建立颈部食管吻合口瘘的动物模型,探索和评价应用新型可降解支架治疗食管吻合口瘘的效果。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 20只为成年健康的新西兰大白兔(购自上海交通大学医学院附属新华医院动物实验中心)[实验动物使用许可证:SYXK(沪)2013-0106],6-10个月龄,体重为 2.5 ± 0.5 kg,实验动物的饲养及操作过程均符合国家《实验动物管理条例》。

1.1.2 主要试剂 戊巴比妥钠 5 g(美国 Sigma 公司),76%复方泛影葡胺注射液(上海旭东海普药业有限公司),5%GNS溶液(上海百特医疗用品有限公司),注射用头孢噻肟钠(华北制药河北华民药业有限责任公司)。

1.1.3 主要仪器 (1)食管支架:实验组所用新型食管可降解支架,支架长25 mm,体部支撑网管直径为10 mm,两端呈喇叭口形,直径15 mm,支架由直径为0.2 mm的单根聚对二氧环己

* 基金项目:上海交通大学医学院附属新华医院医工交叉项目(15YG03)

作者简介:杨健(1993-),硕士研究生,住院医师,研究方向:普胸方向,电话:15800551893, E-mail: 15800551893@163.com

Δ 通讯作者:肖海波,主任医师,研究方向:胸部肿瘤的治疗, E-mail: xiaohaibo@xinhumed.com.cn

(收稿日期:2017-11-05 接受日期:2017-11-30)

酮丝编织而成,网织状结构,外表面硅胶全覆膜。对照组采用普通食管塑料支架,规格同可降解支架。支架均由苏州大学骨科研究所提供(图1)。(2)超滑导丝:直径0.035英寸(1英寸=2.54 cm)。(3)西门子移动式X射线诊断设备(美国Sigma公司,型号ARCADIS_Varic)。

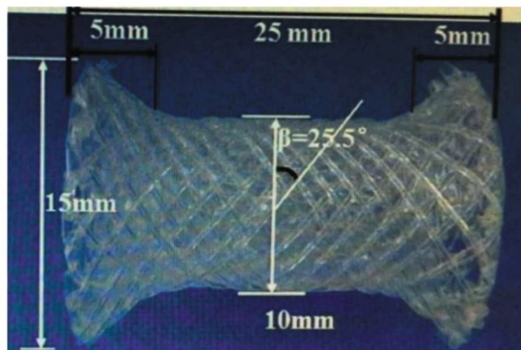


图1 食管支架及相关参数

Fig.1 The parameters of esophageal stents

1.2 方法

1.2.1 建立动物吻合口瘘模型 采用食管切开吻合置管造瘘法建立颈部食管吻合口瘘的动物模型。采取兔以3%的戊巴比妥钠按1 mL/kg的剂量经耳缘静脉麻醉,密切观察兔的呼吸频率和节律,以防麻醉过度。将麻醉成功的兔取仰卧位固定,颈部正中切口,切开皮肤,分离筋膜层及肌肉层,沿气管左侧游离出食管,切开全层,置入外径为8F橡胶管以形成食管吻合口瘘,同时将橡胶管沿食管管腔留置于空肠上段充当肠内营养管,后逐层闭合切口,充分固定橡胶管。术后静脉注射广谱抗生素,停止经口进食,经橡胶管给予肠内营养。每隔两天测一次体重,对于体重下降明显者,予5%GNS耳缘静脉缓推。

1.2.2 支架植入 (1)分组:建模后1周,将留置的橡胶管取出,泛影葡胺X-ray食管造影确定食管吻合口瘘形成。将建模成功的兔随机分为三组,每组5只造模成功的新西兰大白兔,其中体重无差异,雌雄无差异。A组为空白对照组,不行任何处理。B组为实验对照组,在食管造影下植入普通的食管支架。C组为植入新型可降解支架的实验组。(2)支架植入的方法:从兔的耳缘静脉按照1 mL/kg的剂量注射3%的戊巴比妥钠进行实验兔麻醉,在X-ray透视下从兔嘴放入超滑导丝,进入食管距门齿约20 cm,然后将载有支架的输送器沿着超滑导丝进入食管吻合口下端,输送器末端距门齿10-15 cm,推拉输送器内芯,支架缓慢释放并舒张覆盖瘘口。

1.2.3 X-ray 观察 支架植入成功后每周行食管造影X-ray检查,观察支架在位及瘘口情况。

1.2.4 统计学方法 计量资料 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用t检验,计数资料采用卡方检验或Fisher进行比较。所有数据使用SPSS 22.0软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 可降解支架体外实验

将我们新型可降解食管支架放置在pH=7.4、温度为37℃,模拟人体环境的生理盐水中作支架降解研究,支架在第5周时

开始降解明显,在第1,2,4周时质量分别下降于原先的98.4% ± 1.1%, 92.5% ± 2.8%和80.7% ± 4.3%。Hirdes等^[8]研究表明,在pH=7.4缓冲液中半衰期为140天,这表明我们选择的支架材料是一种合理的可降解材料,能够维持一定时间的支撑力。

2.2 动物模型的建立

建模后1周,将留置的橡胶管取出,泛影葡胺X-ray食管造影确定食管吻合口瘘形成,结果示造模成功,存在造影剂泄露,瘘口直径为2.5 ± 0.5 mm(n=15)。其中,有3只兔在造模过程中死亡,2只死于全身感染,1只死于全身消耗。(图2)

2.3 支架覆盖瘘口情况

(1)食管造影显示所有的支架植入成功并完全扩张,泛影葡胺通过瘘口时无泄露及阻塞现象发生,说明我们放置的支架完全覆盖瘘口处并且支架扩张度可。(2)植入支架后对实验兔每周行造影观察,至观察期第八周,实验对照组,即普通支架组,支架覆盖瘘口,未发生支架移位及穿孔等现象。新型可降解支架组,3例支架分别在支架植入后5-8周分解,发生移位(图3)。

2.4 瘘口闭合率

至移植后第8周,A组5只兔在造模后4-6周死亡,B组3只完全闭合(闭合率3/5),C组有4只实验动物的吻合口瘘完全闭合(闭合率4/5),两组瘘口闭合率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

目前临床上有许多支架可以用来治疗食管吻合口瘘,包括可自扩张塑料支架(self-expandable plastic stents, SEPS),部分覆膜自扩张金属支架(partially covered self-expandable metal stents, PCSEMS),完全覆膜自扩张金属支架(fully covered self-expandable metal stents, FCSEMS),以及生物可降解支架。不可降解食管支架由于机械力的作用,会导致一系列并发症,常见的有食管黏膜撕裂,食管穿孔,这些并发症可能导致患者住院日延长,甚至死亡。因此,Inbar等^[9]学者认为,支架不应在食管内滞留太长时间,他们推荐在支架植入6-8周后应取出支架,降低并发症的发生率。然而,由于食管支架与食管黏膜的直接接触及摩擦,刺激食管黏膜纤维组织的增生,导致食管单丝嵌入增生组织中,内镜下取出支架时往往会牵拉撕扯内膜,导致食管黏膜出血,破裂等问题。Tuebergen^[10]等对临床资料分析后,认为支架取出时大约有12%可能性出现内膜撕裂。由于普通支架面临着二次操作,以及支架植入后黏膜增生等问题,其临床应用受阻。Goldin^[11,12]等于1996年首次报道将可降解支架用于食管良性病变。近年来,随着组织工程的发展,越来越多的可降解支架用于食管吻合口瘘的治疗。Gornals^[13]等对一例75岁食管空肠吻合口瘘的患者植入可降解支架,14周时支架降解,吻合口瘘愈合,结果令人满意。

良好的生物可降解性食管内支架除了应具有无排斥反应、无毒性反应、对人体无致癌性及容易获取等特点外,还应满足以下要求^[14]:(1)可以控制的生物降解性;(2)具有良好的生物组织相容性,植入后机体排斥反应低;(3)良好的支架可塑性和一定的机械强度;(4)良好的材料-细胞接触界面;(5)便于消毒。与传统支架相比较,生物可降解支架特点突出^[15-17]:(1)中短期

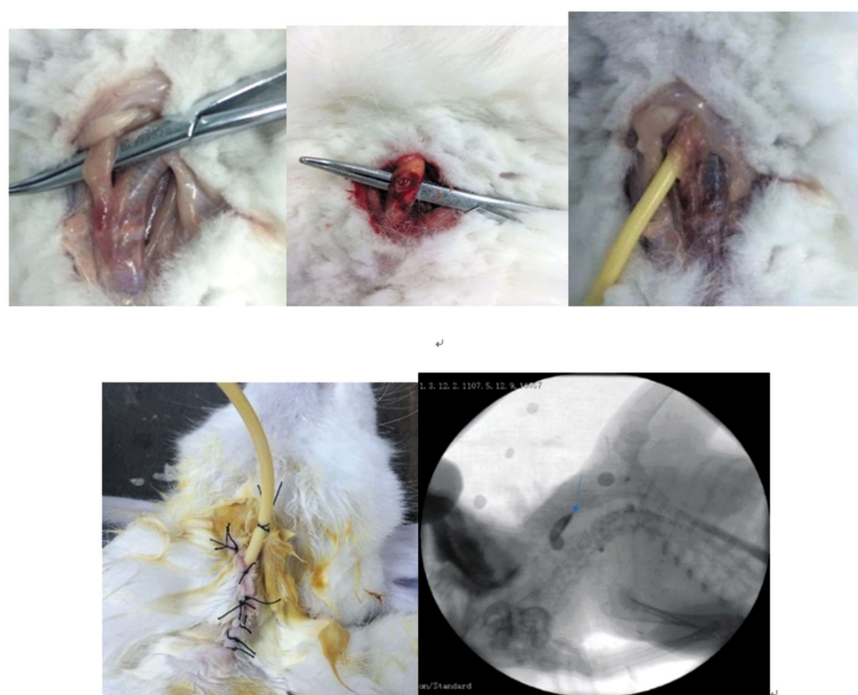


图2 动物吻合口瘘造模过程,造影示造模成功,造影剂外漏

Fig.2 Process of animal anastomotic fistula, the model was successful and the contrast agent was leaking

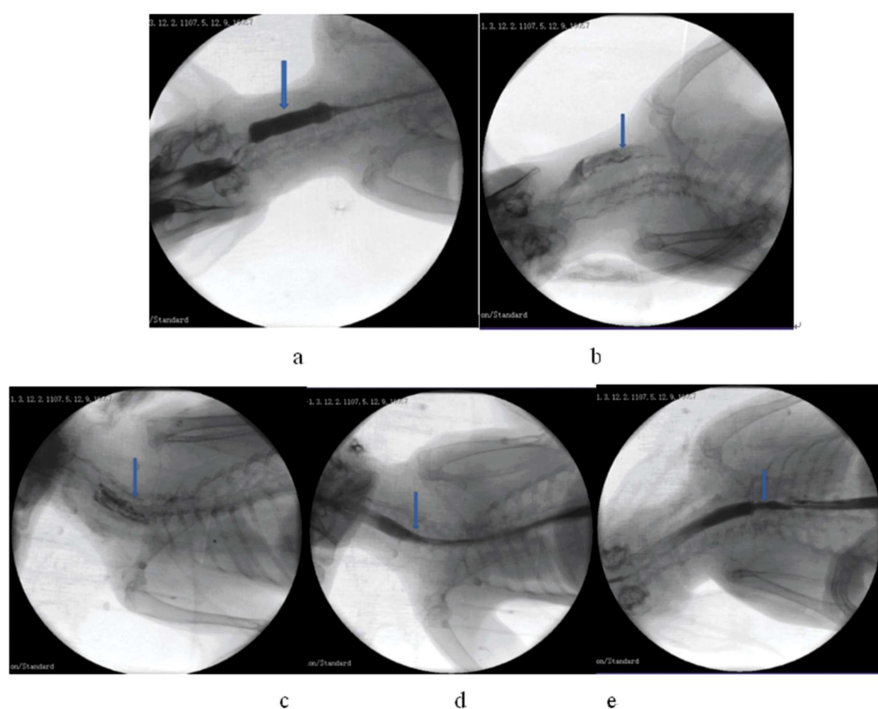


图3 a和b分别显示不可降解及可降解支架成功植入食管,并且覆盖瘘口。C示至第八周时不可降解支架位于原位,未发生降解及移位。

d示瘘口愈合,e示可降解支架分解移位。

Fig.3 (a) and (b) showed the fistula was sealed and the contrast agent was not leaking after non-degradable stent and biodegradable stent implantation respectively;(c)the stent was not displaced in the eighth week after the implantation;(d)Biodegradable stent decomposition and fistula closure;(e)The biodegradable stent shifted and moved into the thorax

的机械性能与普通支架相媲美,然而完全降解率高,无需取出;(2)与机体环境相容性好,可避免支架长期存留所带来的并发症;(3)为覆膜载药支架及靶向治疗提供条件;(4)可进行反复支架植入;(5)部分非侵入性检查技术可以显像。

目前临床应用较多的食道支架为一端或两端为喇叭口形、球形、蘑菇形等的圆柱体。从编织类型上,主要分为两种,由网

丝编织成的螺旋形支架以及类似正弦波形环状支撑体沿轴向依次排列的网格支架,其中以螺旋形管状食管支架为主流,支架网孔一般为菱形。采用螺旋形支架、网口菱形是因为:①支架完全扩张后,支撑力较大,弯曲度好;②能够根据食管管腔的需要个体化设计支架尺寸及形状,适用范围广。

目前由EUA-CS公司生产的SX Ella.BD可降解支架临床

应用较多,由医用聚对二氧环己酮(polydioxanone, PDO)编织成,但面临着组织增生以及支架移位现象,临床应用受阻^[18,19]。本研究所用 PDO 新型可降解食管支架由网丝编织成的螺旋形支架,两端为喇叭口状,直径 15 mm,支架体部直径 10 mm,外覆硅胶膜,支架径向支撑力良好,能够满足整个实验期间支撑作用,并且没有发生由于支架植入所导致的食管梗阻、穿孔等并发症。

实验组实验期间,食管管腔通畅,无造影剂外漏,并且实验动物至第八周观察终点时,动物存活,吻合口瘘消失,说明我们的新型可降解食管支架对食管吻合口瘘具有一定的治疗效果,并且有 3 例支架发生分解并移位,自动排出体外,避免二次操作。降解时间在支架植入后的 5-8 周,与丁宗励^[20]、Karakan^[21]等报道结果一致。没有完全分解的支架取出观察,部分单丝断裂,内膜增生不明显,较容易取出。

新型食管支架也会引起食管黏膜组织增生,但这种增生是可接受的^[22,23],可能与喇叭口特殊结构设计有关,支架末端压迫食管壁刺激内膜增生。本实验发现实验组黏膜增生不明显,位于喇叭口两端,取出时无食管黏膜出血撕裂等。然而普通食管支架引起的食管黏膜增生较明显,且部分单丝嵌入食管,取出困难。颜波等^[24]认为,黏膜轻微的增生,有助于支架的固定,从而避免早期支架发生移位等现象。

本实验使用的 PDO 新型可降解食管支架可塑性好、结构性能优越、支撑力强,采用喇叭形端口设计,支架移位率低,通过动物实验研究发现,该支架具有良好的降解性能及生物相容性,并且食管黏膜增生不明显。我们的新型可降解支架在治疗吻合口瘘方面是有效的,虽然这些初步的结果在实验条件下是令人鼓舞的,但是需要临床研究来进一步证实它的有效性。

参考文献(References)

- [1] Cheol WC, Dae HK, Hyung WK, et al. Full covered self-expandable metal stents for the treatment of anastomotic leak using a silk thread [J]. *Medicine*, 2017, 96(29): 1-5
- [2] Dasari BV, Neely D, Kennedy A, et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations[J]. *Ann Surg*, 2014, 259: 852-860
- [3] Wang Qi-zhang, Li Bao-qing, Zhang Hui-jun, et al. Surgical treatment for esophageal perforation or rupture [J]. *Chinese Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2007, 23(4): 240-241
- [4] Eroglu A, Turkyilmaz A, Aydin Y, et al. Current management of esophageal perforation: 20 years experience [J]. *Dis Esophagus*, 2009, 22(4): 374-380
- [5] Raju GS, Thompson C, Zwischenberger JB. Emerging endoscopic options in the management of esophageal leaks [J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62: 278-286
- [6] Karbowski M, Schembre D, Kozarek R, et al. Polyflex self-expanding removable plastic stents: assessment of treatment efficacy and safety in a variety of benign and malignant conditions of the esophagus[J]. *Surg Endosc*, 2007
- [7] 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
- [8] Hirdes MM, Siersema PD, 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
- [9] Inbar R, Santo E, Subchi AA, et al. Insertion of removable self-expanding metal stents as a treatment for postoperative leaks and perforations of the esophagus and stomach[J]. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13: 230-233
- [10] Tuebergen D, Rijcken E, Mennigen R, et al. Treatment of thoracic esophageal anastomotic leaks and esophageal perforations with endoluminal stents: Efficacy and current limitations [J]. *J Gastrointest Surg*, 2008, 12(7): 1168-1176
- [11] Goldin E, Fiorini A, Ratan Y, et al. A new biodegradable and self-expandable stent for benign esophageal strictures[J]. *Gastrointest Endosc*, 1996, 43: 294
- [12] Fry SW, Fleischer DE. Management of a refractory benign esophageal stricture with a new biodegradable stent [J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45: 179-182
- [13] Joan B, Gornals, Laura R, et al. Customized partially covered biodegradable stent for anastomotic leakage after esophageojejunostomy[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(S 01): E137-E138
- [14] Cao Ya-ling, Feng Zao-ming, Huang Mao-tao. Advances in biodegradable esophageal stent research [J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2009, 26(6): 334-336
- [15] Zhang Y, Yuan JQ. Biodegradable and Bioabsorbable Stents in Percutaneous Coronary Intervention[J]. *Adv Cardiovasc Dis*, 2013, 34(1): 38-41
- [16] Ormiston JA, Serruys PW. Bioabsorbable coronary stents [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2009, 2(3): 255-260
- [17] Maeng M, Jensen LO, Falk E, et al. Negative vascular remodelling after implantation of bioabsorbable magnesium alloy stents in porcine coronary arteries: a randomised comparison with bare-metal and sirolimus-eluting stents[J]. *Heart*, 2009, 95(3): 241-246
- [18] 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
- [19] Orive CA, Alvarez RM, Romero IS, et al. Severe epithelial hyperplasia as a complication of a novel biodegradable stent [J]. *Endoscopy*, 2009, 41(Suppl 2): E137-E138
- [20] Ding Zong-li, Shi Rui-hua, Wang Bin, et al. In vitro degradation behavior of poly(p-dioxanone) inside the simulated body environment [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2013, 19: 16-22
- [21] Karakan T, Utku OG, Donlkoz O, et al. Biodegradable stents for caustic esophageal strictures: a new therapeutic approach [J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26: 319-322
- [22] Stivams SM, Williams LR, Senger C, et al. Wove polydioxanone biodegradable stents: a new treatment option for benign and malignant esophageal strictures[J]. *Eur Radiol*, 2010, 20: 1069-1072
- [23] Van HJE, Van MI, Rauws EA, et al. Endoscopic treatment of benign anastomotic esophagogastric strictures with a biodegradable stent[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73: 1043-1047
- [24] Yan Bo, Shi Rui-hua, Feng Ya-dong, et al. A novel biodegradable esophageal stent: an experimental study in pigs[J]. *J Intervent Radiol*, 2016, 25(2): 155-159