

# 可降解防返流食管胃吻合支架的 研制及体内实验研究

张智强, 王文利, 赵航, 卢天成, 吴凯钦, 周永新

(同济大学附属同济医院胸心外科, 上海 200065)

**【摘要】目的** 研制用于食管切除后食管胃吻合的可降解防返流吻合支架, 经初步体内实验研究, 了解其降解特性及行食管胃吻合的可行性。**方法** 根据目前食管胃吻合支架研究存在的问题, 采用 3D 打印技术将聚乳酸材料制作成 1 种可降解防返流食管胃吻合支架, 在支架内采用牛心包缝制防返流瓣膜。经体外模拟胃酸环境降解实验了解支架体外降解特性, 采用家猪 6 只, 行经腹食管下段贲门切除及食管胃支架吻合术, 术中及术后观察食管胃支架吻合的可行性及安全性。**结果** 食管胃吻合支架体外胃酸环境降解实验显示支架 16 周内逐步降解, 降解速度较慢。6 只家猪均成功完成支架吻合, 术后早期进食, 无需胃管引流, 观察 4 周吻合口愈合好, 无吻合口瘘及狭窄, 但 1 例术后出现幽门梗阻, 4 周后处死解剖该例发现吻合支架仍部分残留胃腔内, 其余几例胃腔内均未见支架。**结论** 研制的可降解防返流吻合支架在食管胃吻合中使用具有操作快捷, 吻合确实, 具有术后早期进食, 无需胃管引流等优点, 但吻合支架仍降解过慢, 存在幽门梗阻的风险, 有待进一步改进。

**【关键词】** 支架; 食管切除; 食管胃吻合; 可降解; 家猪

**【中图分类号】** R655.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1008-0392(2018)06-0054-06

## Development of biodegradable anti-reflux esophagogastric anastomosis stent and its preliminary animal study

ZHANG Zhi-qiang, WANG Wen-li, ZHAO Hang, LU Tian-cheng, WU Kai-qin, ZHOU Yong-xin

(Dept. of Cardiothoracic Surgery, Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China)

**【Abstract】Objective** To develop a biodegradable anti-reflux stent used for the esophagogastric anastomosis after esophagectomy. **Methods** A biodegradable anti-reflux stent was designed and developed by 3D printing technology using polylactic acid (PLA) materials. Anti-reflux valve was prepared inside the stent with bovine pericardium. The in vitro degradation characteristics of the stent was determined by bioremediation experiment in the in vitro simulated gastric acid environment. The cardiectomy at the lower segment of the esophagus and esophagogastric anastomosis were performed in 6 pigs. The feasibility and safety of the esophagogastric anastomosis stent were observed during and after the operation. **Results** The valve stent was successfully developed by 3D printing technology. The biodegradation experiment in vitro showed that the stent was gradually degraded within 16 weeks with a slow speed. The in vivo experiments showed that the early postoperative

收稿日期: 2018-07-11

基金项目: 上海市卫计委重点项目(201540371)

作者简介: 张智强(1989—), 男, 硕士研究生. E-mail: feiyizz@163.com

通信作者: 周永新. E-mail: zhou6302@tongji.edu.cn

eating needed not gastric tube drainage in the pigs. The healing of the anastomotic was good after 4 weeks without anastomotic fistula or stenosis, however, 1 patient had pyloric obstruction after the operation and the stent residues were still in the gastric cavity after 4 weeks. **Conclusion** The developed biodegradable anti-reflux anastomosis stent has the advantages of simple and quick operation, definite anastomosis and early feeding without gastric tube drainage. However, the degradation of the anastomosis stent is slow at the risk of pyloric obstruction, and further improvement is needed.

**【Key words】** stent; esophageal resection; esophagogastric anastomosis; biodegradable; domestic pigs

食管癌为常见的恶性肿瘤之一,手术治疗是目前首选的治疗方法,手术中采用胃代食管行食管胃吻合是手术的关键步骤,目前主要采用手工缝合法和圆形吻合器吻合法,技术成熟,效果确定,但操作相对复杂,仍存在吻合口瘘及吻合口狭窄风险,尤其是颈部吻合,发生吻合口瘘的概率较高<sup>[1-3]</sup>,进行吻合方式的创新是改善目前状况的一种有效探索。本课题组自主设计和研制了具有自主知识产权的可降解防返流食管胃吻合支架,经体内外实验明确其体外降解特性及初步体内食管胃吻合的可行性,研究结果如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 吻合支架研制

根据目前食管胃吻合支架研究存在的问题,设计了一种可降解防返流食管胃吻合支架(中国发明专利号 ZL201410016044.3,图1),该吻合支架结合“支架吻合术”的理念设计,由可降解吻合支架主体、支架胃端具有防返流功能的瓣膜及可拆卸内芯组成。

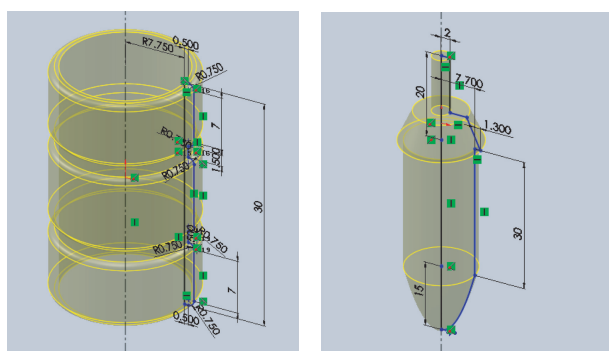


图1 食管胃吻合支架设计图(mm)

Fig.1 Design drawing of esophagogastric anastomosis stent(mm)

采用CAD技术设计支架的形态特点,通过3D生物打印机将聚乳酸材料制成支架的主体部分(江阴瑞康健生物医学科技有限公司)。选择心前区厚薄一致、纤维均匀的牛心包,经脱细胞处理后,以0.6%戊二醛在4℃浸泡36h。按仿形类比设计的方法,修剪三叶瓣膜片,用6-0聚丙烯线缝合在支架胃端的内侧。置入固定液中固定24h后,放置在70%乙醇中保存备用,使用前用0.9%氯化钠液冲洗3次,见图2。

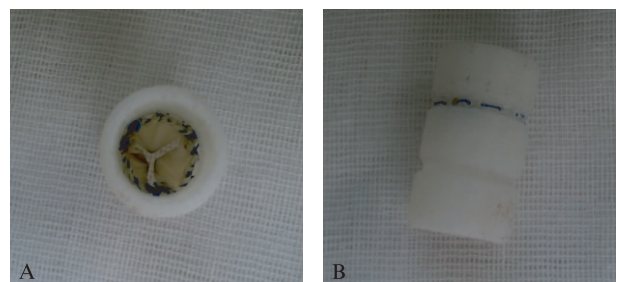


图2 食管胃吻合支架实物

Fig.2 Esophagogastric anastomosis stent

A: 支架正面; B: 支架侧面

### 1.2 吻合支架体外降解性能测试

测试研制的食管胃吻合支架在体外酸性条件下的形变、失重率及力学性能变化。

将0.2g氯化钠和130mg胃蛋白酶,加入到70mL去离子水中,再加入730μL浓盐酸,然后用浓盐酸调pH至1.2,最后加水定容至100mL,现用现配。参照国家标准。

取24个吻合支架,分别测量并记录各支架的长度、内外径、壁厚以及原始质量。独立浸泡于装有50mL模拟胃液的平底试管内,置于恒温振荡器中,调节温度至37℃,摇动速度恒定为60r/min。模拟胃液需每天更换1次。每2周取出3个试件,观察期为16周或至支架崩解。样品取出后使用纯化水

充分冲洗 3 次,然后在烘箱中 50 ℃ 烘 24 h 以去除水分。

观察以下指标。(1) 支架大体形态、色泽及完整度:每次从烘箱取出样品后称重,观察其大体形态、色泽及完整性。(2) 测量质量计算失重率;以降解前的质量为原始质量,每一时间点试件的质量为残质量。失重率=(原始质量-残质量)/原始质量×100%。(3) 径向支撑力测试:设定压缩速率为 1 mm/min,采用支架径向支撑力测试仪以垂直于支架轴向的压力进行试验。

### 1.3 初步体内实验

实验用家猪 6 只(启东市隆宇科技公司),雌雄不限,体质量 40~50 kg。采用戊巴比妥钠肌肉注射加以丙泊酚耳缘静脉注射的方式行全身麻醉,保持动物自主呼吸,取仰卧位,腹正中切口进腹,游离食管下段及贲门,于食管下段部分切开食管,置入吻合支架的食管端,在食管支架第一个凹槽的位置采用 7 号丝线结扎固定,完全切断食管,切除贲门,缝合关闭胃部切口,取胃底适当部位做双层荷包缝合,中间开孔后置入吻合支架的胃端,在支架胃端凹槽的位置打结内圈的荷包线,再把外圈的荷包线打在食管端凹槽的位置,食管胃吻合完成后,逐层关腹。术后禁食、禁水 24 h,后给予饮水及流质饲养,第 7 天起给予正常料喂养,术后第 1、2、3 天,分别予青霉素钠 80 万 IU 肌肉注射 1 次。

术后观测以下指标。(1) 手术相关指标:手术食管胃吻合时间、术后恢复情况及进食情况;(2) 术后食管碘油造影:术后第 1、2、4 周,采用静脉基础麻醉后,行食管碘油造影,观察吻合口及支架情况;(3) 术后 4 周处死后解剖:术后 4 周经静脉注射 10% KCL 10 mL 处死实验动物,解剖观察腹腔、吻合口周围、支架、食管胃吻合口等情况。(4) 吻合口爆破压:解剖取得的食管胃吻合标本行吻合口爆破压检测,并记录破裂位置。

## 2 结 果

### 2.1 吻合支架体外降解性能测试结果

2.1.1 大体观察 支架颜色由乳白色略透明变成淡黄色,最后变成暗黑色,并逐渐失去光泽。支架质地逐渐变脆,支架在试验后的 4 周内形状

保持完整,6 周时在支架接缝处可见细小裂痕,9~10 周时在支架头端出现缺口,整体形态仍然保存完整,13~14 周时支架开始出现部分分离,16 周时支架几近崩解。

2.1.2 支架质量 开始阶段降解支架的失重速度比较缓慢且趋于匀速失重,从第 12 周开始,支架的失重速度逐渐增快,16 周时总失重将近 30%,见图 3。

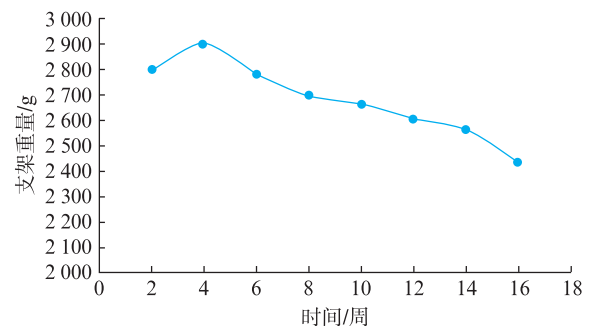


图 3 支架降解过程中质量变化

Fig.3 The weight change of stent during degradation

2.1.3 支架力学性能 支架初始径向支撑压力达 300 N,随着降解过程,支架在 4 周时的支撑力变化不大,2 个月时支撑力稍有下降至 260 N。16 周时支撑力降至 50 N 左右,下降约 83%,见图 4。

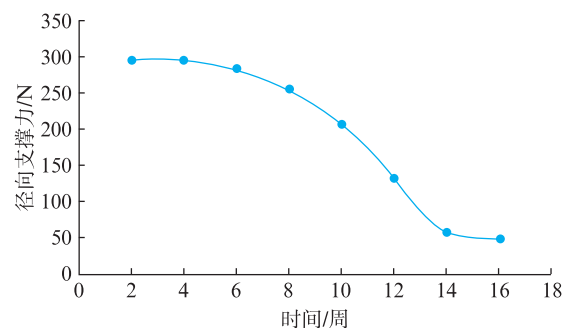


图 4 支架径向支撑力变化

Fig.4 Radical force of stent during degradation

### 2.2 支架体内实验结果

6 只实验动物均顺利完成手术,术后无实验动物死亡,吻合手术的平均时间为(15.8±2.3) min。术后 24 h 进食流质,第 7 天均可以进食一般饮食,其中有 1 只动物术后 20 d 出现突发呕吐,1 d 后缓解,能正常进食。

术后 1 周食管造影,见支架均在吻合口的位置,造影剂能顺利通过吻合口,无吻合口瘘及狭窄,见图

5. 术后4周食管造影见支架均已脱落, 吻合口通畅, 无吻合口狭窄及吻合口瘘, 见图6。

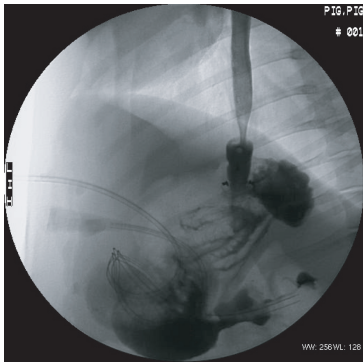


图5 食管胃支架吻合术后1周食管造影  
Fig.5 Esophageal imaging 1 week after esophagogastrostomy

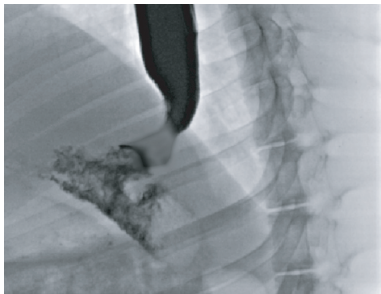


图6 食管胃支架吻合术后4周食管造影  
Fig.6 Esophageal imaging 4 weeks after esophagogastrostomy

术后4周处死后解剖探查, 腹腔内无漏液、腹水及脓肿形成, 吻合口对合良好, 局部轻度水肿, 已有疤痕组织形成, 未见吻合口瘘, 见图7。术后出现过呕吐的1例胃腔内见已部分溶解的吻合支架。

吻合口爆破压测定: 术后4周解剖取得的标本行吻合口爆破压检测为 $(28.2 \pm 1.9)$  kPa, 所有的爆破均发生在吻合口处。

### 3 讨论

食管胃吻合术是食管外科最重要的手术技术之一, 直接关系到手术的成败。术后吻合口瘘是食管胃吻合最常见的早期并发症, 约0~30%<sup>[4-5]</sup>, 是食管疾病患者术后致残及死亡的主要原因, 约占死亡病例的90%<sup>[6]</sup>, 而术后吻合口狭窄是术后后期并发症之一, 发生率达13.6%~40%<sup>[7]</sup>, 严重影响患者的生活质量及手术效果。

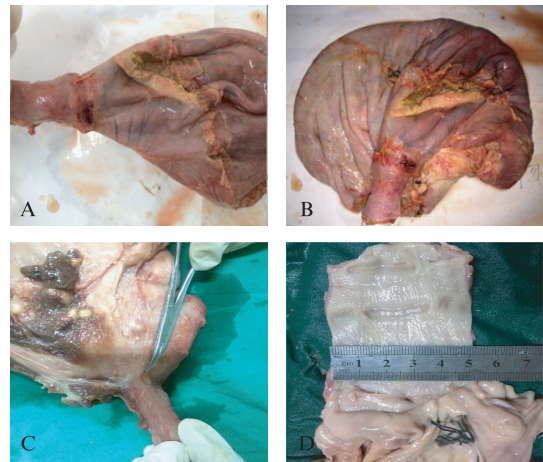


图7 术后解剖观察吻合口愈合良好且无瘘口及狭窄等  
Fig.7 Postoperative anatomic observation showed that the anastomosis healed well without fistula and stenosis

A: 食管胃吻合部位正面; B: 食管胃吻合部位侧面; C: 食管胃吻合剖面; D: 食管胃吻合口剖面近照

目前, 食管切除术后常规采用的消化道重建吻合技术仍是手工缝合吻合和吻合器吻合。手工缝合吻合法是传统的吻合方式, 采用丝线或可吸收线手工缝合完成, 技术难度高, 操作复杂、繁琐、费时, 在某些情况下缝合困难, 且有报道<sup>[8]</sup>认为存在较高并发症, 这种方法成本较低, 在一些经济不发达的地区仍为首选方法。吻合器吻合法是利用吻合器完成吻合的技术, 主要采用圆形吻合器进行吻合, 该方法为目前最常用的方法, 吻合确定, 吻合口的大小可以根据患者的条件选择, 方法成熟, 但该吻合技术操作仍较为复杂, 且吻合后在吻合口留有一定的异物, 有潜在引起意外的可能<sup>[9]</sup>, 有3%~5%的患者出现吻合口瘘或狭窄等并发症, 且吻合器价格昂贵致使医疗成本增加。

21世纪以来, 随着材料学、生物工程等学科的发展, 消化道吻合手术已日趋完善, 学者们也持续开展了消化道吻合新技术的研究和开发。支架吻合术是在医学材料学发展的基础上兴起的新型吻合技术, 指在进行消化道吻合时, 在消化道壁内、外(主要指壁内)放置一种可以支撑消化道内壁或加固吻合口的材料, 也可以指单纯使用支撑材料进行消化道吻合的方法<sup>[10]</sup>。该吻合方法技术要求低, 操作简单, 特别是采用了可吸收性支撑管, 能在短期内支撑管腔, 最终可在体内降解, 在吻合口愈合后不遗留任何异物, 可以有效降低不良反应的发生率。国内外多个中心已应用于肠肠、胃肠、胆肠、胆管吻合等方

面<sup>[11-14]</sup>,取得了较好的效果。除此之外,随着生物可降解材料技术的发展,支架吻合术应用范围逐步增大,还有可降解材料制作的支架用于气管吻合的研究<sup>[15]</sup>。

然而,该吻合技术在食管胃吻合方面的研究均较少,主要由于存在支架脱落后滞留于幽门而引起狭窄的风险及术后存在胃酸返流情况。有学者开始尝试在食管-胃肠吻合术中应用加压吻合和支架吻合技术,并在食管肠吻合中的研究取得了一定的疗效。Koo 等<sup>[16]</sup>采用生物可分解吻合环(BAR)在食管肠吻合中进行了尝试,Robak<sup>[17]</sup>采用镍钛记忆合金加压吻合夹,也在食管肠吻合中进行了动物实验研究,疗效明确,但这两个研究均为食管肠吻合,吻合口的位置均跨过了幽门,无法完全体现食管胃吻合情况。Rebuffat 等<sup>[10]</sup>采用犬行食管胃加压吻合的动物实验,Culetto 等<sup>[18]</sup>采用 LAS 自膨式支架行内镜手术结合的食管胃吻合技术,国内学者也曾采用加压吻合技术应用于食管胃吻合手术<sup>[2]</sup>,但仍存在吻合操作复杂,吻合口瘘发生率高等问题,未能广泛推广使用。同时,吻合后吻合口处于开放状态,易引起胃酸返流影响支架降解、吻合口愈合及产生返流性食管炎等并发症,严重影响患者的进食和生活质量。

本研究根据目前食管胃吻合支架研究存在的问题,设计了一种可降解防返流食管胃吻合支架,该吻合支架结合“支架吻合术”的理念设计,由可降解吻合支架主体、支架胃端具有防返流的瓣膜及可拆卸内芯组成,支架主体为采用聚乳酸等可降解材料研制的管状结构,吻合后支架主体实现支撑吻合口、隔绝内容物、吻合口减压的作用;吻合支架表面具有 2 处结扎槽的设计,手术时只需将食管和胃两断端靠近支架两端用缝线“捆绑式”操作,把食管套入胃内的吻合方式完成食管胃吻合术。在吻合支架内部设计有防返流瓣膜,起到防返流的作用,使其更加符合生理特征,有利于吻合口的愈合及患者康复。

本实验采取了模拟体内环境的体外降解实验来观察吻合支架的降解性能,可降解支架在胃酸环境下,在 16 周内逐步降解,但降解的时间相对较长,在这方面仍有待改进。经初步的模拟食管下段贲门切除食管胃支架吻合实验表明,采用可降解支架吻合的方式具有操作快捷、吻合确实等

优点,并且术后 24 h 后进食流质,无需留置胃管,无 1 例出现吻合口瘘、吻合口狭窄,基本达到免禁食、免胃管的要求,符合目前外科快速康复的理念。但本组 1 例术后出现剧烈呕吐,第 2 天好转,4 周后处死解剖发现胃内残留有部分降解的吻合支架,说明该支架在吻合口位置及胃腔内未完全降解也未通过幽门。

综上所述,本实验研制的食管胃吻合支架,行食管胃支架吻合时具有操作快捷、吻合确实等优点,并可以早期进食,无需胃管引流,初步 4 周的体内实验观察无吻合口瘘及狭窄发生。但吻合支架降解速度仍过慢,存在幽门梗阻的风险,在支架降解特性方面仍有待改进。另外,本研究结论仍缺乏长期大量对照体内实验研究。

#### 【参考文献】

- [ 1 ] AKIYAMA Y, IWAYA T, ENDO F, et al. Stability of cervical esophagogastronomy via hand-sewn anastomosis after esophagectomy for esophageal cancer [ J ]. *Dis Esophagus*, 2017, 30(5): 1-7.
- [ 2 ] 赵格非,张坤鹏,高树庚,等.食管癌 McKeown 术后颈部吻合口瘘危险因素分析 [ J ]. *中华肿瘤杂志*, 2017, 39(4): 287-292.
- [ 3 ] KASSIS E S, KOSINSKI A S, ROSS P JR, et al. Predictors of anastomotic leak after esophagectomy: an analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic database [ J ]. *Ann Thorac Surg*, 2013, 96(6): 1919-1926.
- [ 4 ] SCHUBERT D, DALICHO S, FLOHR L, et al. Management of postoperative complications following esophagectomy [ J ]. *Chirurg*, 2012, 83(8): 712-718.
- [ 5 ] GOENSE L, STASSEN P M C, WESSELS F J, et al. Diagnostic performance of a CT-based scoring system for diagnosis of anastomotic leakage after esophagectomy: comparison with subjective CT assessment [ J ]. *Eur Radiol*, 2017, 27(10): 4426-4434.
- [ 6 ] PENG S Y, WANG J W, HONG D F, et al. Binding pancreaticoenteric anastomosis: from binding pancreaticojejunostomy to binding pancreaticogastronomy [ J ]. *Updates Surg*, 2011, 63(2): 69-74.
- [ 7 ] BLACKMON S H, CORREA A M, WYNN B, et al. Propensity-matched analysis of three techniques for in-

- trathoracic esophagogastric anastomosis [J]. *Ann Thorac Surg*, 2007, 83(5): 1805 - 1813.
- [ 8 ] KIM R H, TAKABE K. Methods of esophagogastric anastomoses following esophagectomy for cancer: a systematic review [J]. *J Surg Oncol*, 2010, 101(6): 527 - 533.
- [ 9 ] LIU Q X, MIN J X, DENG X F, et al. Is hand sewing comparable with stapling for anastomotic leakage after esophagectomy? A meta analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(45): 17218 - 17226.
- [ 10 ] REBUFFAT C, ROSATI R, FUMAGALLI U, et al. Experimental oesophagogastric anastomosis: preliminary report of a new compression device that also fragments [J]. *Br J Surg*, 1996, 83(11): 1616 - 1619.
- [ 11 ] HO Y H, ASHOUR M A. Techniques for colorectal anastomosis [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(13): 1610 - 1621.
- [ 12 ] HIRADFAR M, SHOJAEIAN R, ZABOLINEJAD N, et al. "Tie over ring" sutureless compression based gastrointestinal anastomotic method: experimental rat model [J]. *J Pediatr Surg*, 2014, 49(3): 405 - 409.
- [ 13 ] PENG S Y, WANG J W, HONG D F, et al. Binding pancreaticoenteric anastomosis: from binding pancreaticojejuno-stomy to binding pancreaticogastrostomy [J]. *Updates Surg*, 2011, 63(2): 69 - 74.
- [ 14 ] BOBKIEWICZ A, STUDNIAREK A, KROKOWICZ L, et al. Gastrointestinal tract anastomoses with the bio-fragmentable anastomosis ring: is it still a valid technique for bowel anastomosis? Analysis of 203 cases and review of the literature [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32(1): 107 - 111.
- [ 15 ] 阮征, 王晋, 章晓森, 等. 聚二恶烷酮气管支架的动物实验研究 [J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2017, 38(6): 27 - 32.
- [ 16 ] KOO E J, CHOI H J, WOO J H, et al. Anastomosis by use of compression anastomosis ring (CAR 27) in laparoscopic surgery for left-sided colonic tumor [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2012, 27(3): 391 - 396.
- [ 17 ] ROBAKA N. Use of the shape memory effect of a titanium nickelide spring in a suturing device for the formation of compression esophageal anastomoses [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2008, 146(5): 620 - 623.
- [ 18 ] CULETTO A, GONZALEZ J M, VANBIERVLIET G, et al. Endoscopic esophagogastric anastomosis with luminal apposition Axios stent (LAS) approach: a new concept for hybrid "Lewis Santy" [J]. *Endosc Int Open*, 2017, 5(6): E455 - E462.