

可降解和不可降解输尿管支架在家犬输尿管中的病理学变化☆

王 炜¹, 李 牧¹, 刘绍虔¹, 徐 缓², 李 虹³

Pathologic changes of canine ureter caused by degradable and undegradable stent

Wang Wei¹, Li Mu¹, Liu Shao-qian¹, Xu Huan², Li Hong³

Abstract

BACKGROUND: The presently used ureteral stent are made of undegradable silicone and polyurethane, which must be removed by operation after a certain period of implantation.

OBJECTIVE: To observe the pathologic changes of canine ureter caused by poly-DL-lactic acid stent and polyurethane stent.

METHODS: Poly-DL-lactic acid and polyurethane stents were implanted in different sides of canine ureters by operation. Ureteral incision specimens were obtained every two weeks. The pathologic changes of canine ureter were observed under light microscope.

RESULTS AND CONCLUSION: Traumatic inflammation was the main pathological change of all ureteral specimens. Epithelial decortication, edema of the proper layer and disarrangement of the muscle layer were obvious at the second and the fourth weeks. The arteriolar congestion in proper layer was found at the sixth week. There was no significant disorder at the end of eighth week. The result demonstrated that Poly-DL-lactic acid stent has fairly good tissue compatibility.

Wang W, Li M, Liu SQ, Xu H, Li H. Pathologic changes of canine ureter caused by degradable and undegradable stent. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(29): 5321-5324. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 目前临床应用的输尿管支架主要由不能在人体内降解的硅酮、聚氨甲酸乙酯等为原料制成, 置入体内一段时间后必须通过有创的侵入性操作拔除, 增加了患者的痛苦。

目的: 比较可降解材料消旋聚乳酸输尿管支架和聚氨甲酸乙酯支架在家犬输尿管内的组织病理学变化。

方法: 经开放手术分别将消旋聚乳酸支架和聚氨甲酸乙酯支架置于 19 只家犬左右两侧输尿管内, 术后每 2 周取出支架 4 次, 同时切取输尿管组织在光镜下观察输尿管组织病理改变。

结果与结论: 术后第 2 周和第 4 周两侧输尿管有明显的上皮脱落、固有层水肿和肌层结构紊乱, 第 6 周仅发现固有层小血管充血, 第 8 周输尿管全层组织基本恢复正常。结果证实消旋聚乳酸输尿管支架具有良好的组织相容性。

关键词: 降解; 输尿管; 支架; 病理学; 消旋聚乳酸; 生物相容性

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.29.001

王炜, 李牧, 刘绍虔, 徐缓, 李虹. 可降解和不可降解输尿管支架在家犬输尿管中的病理学变化[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(29):5321-5324. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

聚乳酸是一种安全、可靠、生物相容性良好的可降解材料。聚乳酸及其共聚/聚合物已广泛应用于外科缝线、纱布、药物控释体系、骨科内固定和组织修复材料等领域。在泌尿外科, 以聚乳酸共聚/聚合物制成的可降解尿道支架已经直接应用于尿道狭窄以及前列腺增生等疾病的治疗, 并且在特定患者人群中取得一定的效果^[1-10]。迄今为止, 以聚乳酸为主要材料的可降解输尿管支架仍未有直接应用于临床的报道, 大多数研究仍然停留于动物试验阶段, 而且, 大部分可降解输尿管支架的动物试验仅仅观察了支架本身的降解性能以及降解过程变化, 对输尿管的组织病理学变化报道不多^[11-15]。

实验比较观察了消旋聚乳酸 (poly-DL-lactic acid, PDLLA) 支架和目前临床上常用的聚氨甲酸乙酯支架在家犬体内引起的输尿管病理学变化。

1 材料和方法

设计: 同体对照动物体内实验。

时间及地点: 实验于2009-01/10在广东省东莞市人民医院完成。

材料:

实验动物: 家犬来自四川大学华西医院动物实验中心, 均为符合动物试验标准的合格动物。犬龄24~36月, 体质量12~20 kg, 雄性11只、雌性8只。实验过程中对动物处置符合2006年科学技术部发布的《关于善待实验动物的指导性意见》^[16]。

¹Department of Urology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong Province, China; ²Department of Pathology, ³Department of Urology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Wang Wei☆, Doctor, Associate chief physician, Department of Urology, Dongguan People's Hospital, Dongguan 523000, Guangdong Province, China davidwung@163.com

Received: 2010-03-09
Accepted: 2010-04-05

¹ 东莞市人民医院泌尿外科, 广东省东莞市 523000; 四川大学华西医院, ² 病理科, ³ 泌尿外科, 四川省成都市 610041

王炜☆, 男, 1975年生, 四川省成都市人, 汉族, 2003年四川大学毕业, 博士, 副主任医师, 主要从事泌尿外科临床研究。davidwung@163.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 1673-8225 (2010)29-05321-04

收稿日期: 2010-03-09
修回日期: 2010-04-05
(20100309018/W·Z)

输尿管支架: PDLLA支架由成都拓泰医药科技开发有限公司提供, 聚氨酯(Polyurethane, PU)支架由张家港市沙工医用电子电器厂生产。

实验方法:

聚乳酸合成消旋丙交酯: 单分子乳酸在180 °C、压力为0.665 kPa环境中以三氧化二锑为催化剂合成消旋丙交酯。将消旋丙交酯及引发剂置于反应瓶中, 氮气保护、抽真空、气体置换, 密闭后于150~160 °C、0.013 3~0.026 6 kPa的压力环境中反应 5 h。产物溶于氯仿, 用乙醇沉淀, 纯化数次, 得到消旋聚乳酸, 于50 °C下真空干燥2 d。

手术方法: 试验动物称质量后, 体积分数为10%水合氯醛腹腔内麻醉。经下腹部正中切口打开腹腔显露膀胱及双侧输尿管, 纵行切开双侧中段输尿管分别置入PDLLA支架和PU支架后4-0肠线间断缝合输尿管切口。术中补液生理盐水500 mL, 阿莫西林1.0静脉滴注, 术后阿莫西林1.0 g肌注, 1次/d, 连续3 d。

分别于术后2, 4, 6, 8周分批处死动物, 观察输尿管有无梗阻及肾积水, 并在双侧输尿管切口处切取输尿管组织送检。制作苏木精-伊红染色病理切片并在光镜下观察组织变化。

主要观察指标: 输尿管黏膜移行上皮有无脱落、坏死、糜烂, 固有层有无水肿、出血, 肌层结构变化情况。

2 结果

2.1 动物一般情况 体内试验选用家犬19只, 未发现支架近端输尿管扩张及肾积水, 输尿管手术部位肉眼未见明显狭窄, 术中及术后膀胱尿培养均未见细菌生长。

2.2 输尿管切口部位组织学变化

PDLLA支架引起的输尿管组织病理学变化:

主要表现为创伤性炎症。

术后第2周炎症最为明显, 主要表现为移行上皮脱落, 固有层水肿明显, 肌层结构被破坏, 见图1a。

第4周与第2周相比变化不明显, 见图1b。

术后第6周组织结构变规则, 移行上皮基本恢复正常, 固有层水肿基本消退, 仅在固有层发现有小血管充血, 见图1c。

术后第8周, 输尿管全层组织基本恢复正常, 见图1d。

PU支架引起的输尿管组织病理学变化:

与消旋聚乳酸支架相似, 但术后早期的炎症表现更重。

术后第2周除可见固有层水肿和肌层断裂外, 还有明显的移行上皮坏死和浆膜层血管坏死, 见图2a。

术后第4周和第6周移行上皮表现为脱落而无明显坏死, 见图2b、2c。

到术后第8周, 基本恢复正常, 见图2d。

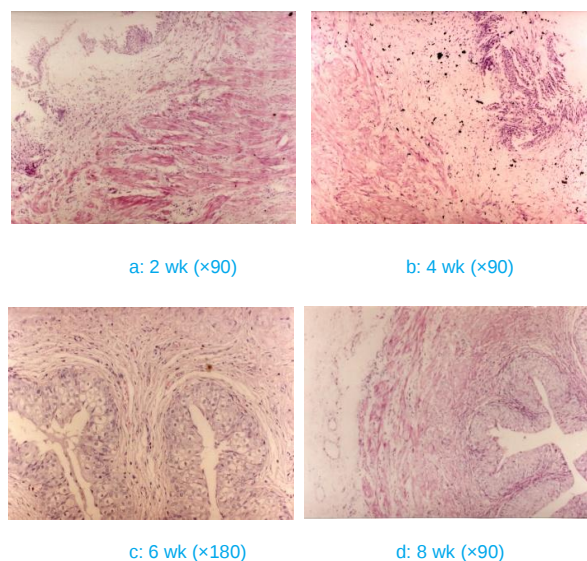


Figure 1 Pathologic changes of canine ureter caused by poly-DL-lactic acid stent (Hematoxylin-eosin staining)
图1 PDLLA 支架引起的输尿管组织病理学变化(苏木精-伊红染色)

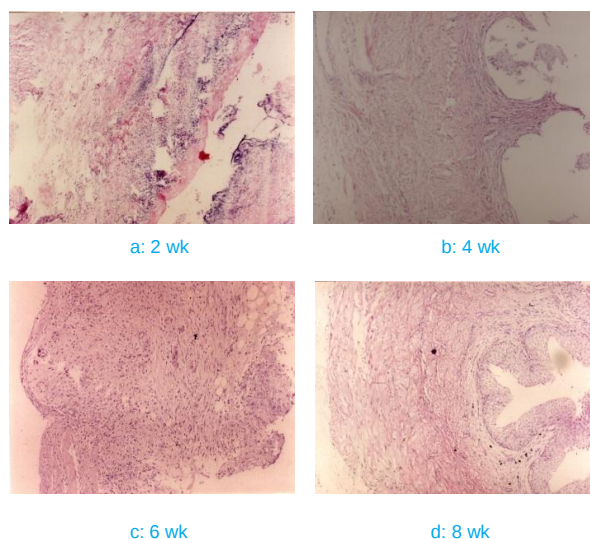


Figure 2 Pathologic changes of canine ureter caused by polyurethane stent (Hematoxylin-eosin staining, $\times 90$)
图2 PU 支架引起的输尿管组织病理学变化(苏木精-伊红染色, $\times 90$)

3 讨论

可降解生物材料的组织相容性优劣可以通过材料置入体内后所出现的组织病理学反应直接体现。聚乳酸在动物体内引起的早期反应表现为轻度的非特异性的无菌性炎症, 纤维包膜尚未形成, 多系手术创伤造成。中期浸润炎细胞数量减少, 纤维包膜疏松。晚期, 材料

完全降解后, 局部炎性细胞明显减少, 仅见少量淋巴、单核细胞浸润, 胶原纤维致密, 纤维包膜形成完整、致密^[17-24]。

泌尿道可降解支架引起的组织学变化与骨科内固定材料引起的组织学变化有所不同, 因为后者的降解主要在组织间液中进行, 组织细胞尤其是吞噬细胞在其降解过程中发挥着重要作用, 并且内固定材料始终存在于体内, 不能被排出体外。而泌尿道支架的降解由于有充足的水环境, 支架的降解不仅仅有吞噬细胞作用。Olweny^[25]报道猪输尿管置入聚乳酸-聚羟基乙酸共聚物支架后, 于输尿管外发现部分未降解支架残片, 在肾盂切口周边组织中也发现有被上皮包裹的支架残片, 推测支架降解残余物除可被尿液冲刷排出外, 还可经肾盂切口进入腹膜后间隙被降解为二氧化碳和水。由此不难推断, 泌尿道支架在体内存留的时间可能比完全降解时间更短, 因而, 引起的组织学反应可能相对而言更轻微、恢复更迅速。

家犬输尿管内置入PDLLA支架后, 输尿管组织病理学变化主要表现为: 移行上皮脱落、坏死、淋巴细胞浸润、固有层水肿、肌层断裂等。随着输尿管切口的愈合和PDLLA的降解, 炎症逐渐减轻, 在术后第8周左右输尿管基本恢复正常。这些变化并非支架引起的特异性反应, 从本质上讲就是创伤性无菌性炎症, 所有手术创伤以及异物反应均可表现为上述变化。

Marx等^[26]认为输尿管支架引起的组织学变化与多种因素有关, 如: 支架材料、在体内的放置时间、有无尿路感染等。不同种类材料由于其材料构成、亲水性、表面电荷以及材料表面光滑程度不尽相同, 因而引起的组织学反应不同。

虽然消旋聚乳酸支架和聚氨甲酸乙酯支架引起的输尿管组织病理学变化并无明显差别, 但相对而言消旋聚乳酸的组织相容性稍好于聚氨甲酸乙酯。在术后第2周和第4周的切片中, 可发现后者有明显的移行上皮脱落坏死和浆膜层的小血管坏死。在体内试验中, 还发现由于家犬的膀胱和输尿管是腹膜内器官, 术后有较多网膜组织紧密包裹输尿管切口, 在留置聚氨甲酸乙酯支架侧的输尿管尤其明显, 这也可能是浆膜层小血管坏死的原因之一。

最近有报道利用L-乳酸、乙交酯及硫酸钡合成的输尿管支架取得良好动物体内试验结果^[27]。该支架能够在家猪体内2周内保持完整, 第5周后开始降解, 第7~10周完全降解。通过影像学检查进一步发现, 支架中下段最先开始降解, 肾盂内卷曲部分最后降解, 所有支架均可完全降解无残留。此外, 由于支架在降解过程中其表面呈负电荷, 因而形成“斥菌表面层”(bacteria repelling outermost layer), 与对照组相比, 尿路感染机会明显降低^[28-30]。

4 参考文献

- [1] Fu WJ, Zhang X, Zhang BH, et al. Biodegradable urethral stents seeded with autologous urethral epithelial cells in the treatment of post-traumatic urethral stricture: a feasibility study in a rabbit model. BJU Int. 2009; 104(2):263-268.
- [2] Fu W J, Zhang B H, Gao J P, et al. Biodegradable urethral stent in the treatment of post-traumatic urethral strictures in a war wound rabbit urethral model. Biomed Mater. 2007; 2(4):263-268.
- [3] Kotsar A, Isotalo T, Mikkonen J, et al. A new biodegradable braided self-expandable PLGA prostatic stent: an experimental study in the rabbit. J Endourol. 2008; 22(5):1065-1069.
- [4] Kotsar A, Isotalo T, Juuti H, et al. Biodegradable braided poly(lactic-co-glycolic acid) urethral stent combined with dutasteride in the treatment of acute urinary retention due to benign prostatic enlargement: a pilot study. BJU Int. 2009; 103(5): 626-629.
- [5] Kotsar A, Nieminen R, Isotalo T, et al. Biocompatibility of new drug-eluting biodegradable urethral stent materials. Urology. 2010; 75(1):229-234.
- [6] Isotalo T, Tammela Teuro LJ, Talja M, et al. A bioabsorbable self-expandable, self-reinforced poly-L-lactic acid urethral stent for recurrent urethral strictures: a preliminary report. J Urol. 1998; 160(6):2033-2036.
- [7] Isotalo T, Talja M, Valimaa T, et al. A bioabsorbable self-expandable self-reinforced poly-L-lactic Acid urethral stent for recurrent urethral strictures: long-term results. J Endourol. 2002; 16(10): 759-762.
- [8] Isotalo T, Halasz A, Talja M, et al. Tissue Biocompatibility of a New Caprolactone-Coated Self-Reinforced Self-Expandable Poly-L-Lactic Acid Bioabsorbable Urethral Stent. J Endourol. 1999; 13(7): 525-530.
- [9] Laaksovirta S, Talja M, Välimaa T, et al. Expansion and bioabsorption of the self-reinforced lactic and glycolic acid copolymer prostatic spiral stent. J Urol. 2001; 166(3):919-922.
- [10] Zeng GH, Li X, Yang HM, et al. Zhonghua Miniao Waik Zazhi. 2007; 28(12):813-815.
曾国华, 李逊, 杨后猛, 等. 输尿管电切镜在网状金属支架内纤维增生性狭窄治疗中的应用[J]. 中华泌尿外科杂志, 2007, 28(12): 813-815.
- [11] Hadaschik BA, Paterson RF, Fazli L, et al. Investigation of a novel degradable ureteral stent in a porcine model. J Urol. 2008; 180(3): 1161-1166.
- [12] Lumiaho J, Heino A, Kauppinen T, et al. Drainage and antireflux characteristics of a biodegradable self-reinforced, self-expanding X-ray-positive poly-L,D-lactide spiral partial ureteral stent: an experimental study. J Endourol. 2007; 21(12):1559-1564.
- [13] Chew BH, Lange D, Paterson RF, et al. Next generation biodegradable ureteral stent in a yucatan pig model. J Urol. 2010; 183(2):765-771.
- [14] Lumiaho J, Heino A, Tunninen V, et al. New bioabsorbable polylactide ureteral stent in the treatment of ureteral lesions: an experimental study. J Endourol. 1999; 13(2):107-112.
- [15] Lumiaho J, Heino A, Pietiläinen T, et al. The morphological, in situ effects of a self-reinforced bioabsorbable polylactide (SR-PLA 96) ureteric stent; an experimental study. J Urol. 2000; 164(4): 1360-1363.
- [16] The Ministry of Science and Technology of the People's Republic of China. Guidance Suggestions for the Care and Use of Laboratory Animals. 2006-09-30.
中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见. 2006-09-30.
- [17] Elwood CN, Lange D, Nadeau R, et al. Novel in vitro model for studying ureteric stent-induced cell injury. BJU Int. 2009; 3.
- [18] Yue X, Yue L, Li N. Zhongguo Laonian Yixue Zazhi. 2009; 22(20): 2913-2915.
岳鑫, 岳磊, 李宁. 己内酯/环氧乙烷共聚物降解行为及生物相容性[J]. 中国老年医学杂志, 2009, 22(20):2913-2915.
- [19] Li KJ, Chen XG, Song XF, et al. 2009; 13(48):9511-9514.
李克军, 陈先国, 宋兴福, 等. 输尿管支架在泌尿疾病治疗中的应用及其生物相容性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009; 13(48): 9511-9514.
- [20] Ruan DK, Shen GB, Zou HE, et al. Zhonghua Guke Zazhi. 1994; 14(6): 370-373.
阮狄克, 沈根标, 邹宏恩, 等. 可吸收聚乳酸植入材料的实验观察[J]. 中华骨科杂志, 1994, 14(6):370-373.
- [21] Ruan DK, Shen GB, Zou HE, et al. Zhonghua Waik Zazhi. 1993; 31(9):568-570.
阮狄克, 沈根标, 邹宏恩, 等. 可吸收性聚乳酸材料生物相容性与生物降解的研究[J]. 中华外科杂志, 1993, 31(9):568-570.
- [22] Hou YC, Wang CX, Zhang ZZ, et al. Jilin Daxue Xuebao. 2005; 31(4):526-529.
侯宇川, 王春喜, 郑佐柱, 等. 生物降解输尿管支架材料丙交酯/乙交酯共聚物的生物相容性及体外降解特性[J]. 吉林大学学报, 2005, 31(4):526-529.
- [23] Wang CX, Hou YC, Jiang FM, et al. Zhonghua Waik Zazhi. 2006; 44(18):1261-1262.
王春喜, 侯宇川, 姜凤鸣, 等. 丙交酯乙交酯共聚材料输尿管支架的动物实验研究[J]. 中华外科杂志, 2006, 44(18):1261-1262.

- [24] Liu B, Zhang JC, Chen HB, et al. Zhongguo Shiyan Zhenduanxue. 2006; 10(9):975-978.
刘斌, 张基昌, 陈宏勃, 等. 生物可降解冠状动脉支架涂层材料聚乙二醇-聚乳酸-聚谷氨酸共聚物的生物相容性研究[J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(9):975-978.
- [25] Olweny EO, Landman J, Andreoni C, et al. Evaluation of the use of a biodegradable ureteral stent after retrograde endopyelotomy in a porcine model. J Urol. 2002;167(5):2198-2202.
- [26] Marx M, Bettmann MA, Bridge S, et al. The effects of various indwelling ureteral catheter materials on the normal canine ureter. J Urol. 1988;139(1):180-185.
- [27] Boris AH, Ryan FP, Ladan F, et al. Investigation of a novel degradable ureteral stent in a porcine model. J Urol. 2008;180(3):1161-1166.
- [28] Chew BH, Lange D. Ureteral stent symptoms and associated infections: a biomaterials perspective. Nat Rev Urol. 2009; 6(8):440-448.
- [29] Cadieux PA, Chew BH, Nott L, et al. Use of triclosan-eluting ureteral stents in patients with long-term stents. J Endourol. 2009; 23(7):1187-1194.
- [30] Ben-Meir D, Golan S, Ehrlich Y, et al. Characteristics and clinical significance of bacterial colonization of ureteral double-J stents in children. J Pediatr Urol. 2009;5(5):355-358.

来自本文课题的更多信息——

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

课题的创新点: 目前, 可降解输尿管支架在全球范围内都没有成熟的产品直接应用于临床, 主要原因在于聚乳酸输尿管支架的研究还存在以下主要问题: ①在机械性能和降解时间等方面均能满足临床应用的聚乳酸支架材料的具体构成还不确定。②可降解支架在体

内引起的输尿管组织学变化以及与传统不可降解输尿管支架的对比观察有待进一步研究。实验主要问题进行以下两大方面的观察: ①动态观察测量 PDLLA 支架在动物体内的微观分子降解变化以及宏观大体结构性变化。②动态观察 PDLLA 支架引起的动物输尿管组织病理学变化, 并将其与传统聚乳酸酯支架引起的动物输尿管组织病理学变化做对比观察。

课题评估的“金标准”: 文章属于高分子材料置入动物体内的观察性试验, 主要观察

指标为输尿管的病理学变化。

设计或课题的偏倚与不足: 未能完成动物影像学检查是主要不足。

提供临床借鉴的价值: 实验属于新型高分子材料的临床应用前期研究, 对于开拓泌尿外科医用材料的应用具有重要意义, 在日后技术逐步成熟和工艺逐步完善的情况下, 具有很好专利价值和很大的潜在经济价值。



ISSN 1673-8225 CN 21-1539/R 2010 年版权归《中国组织工程研究与临床康复》杂志社所有

SCI 收录的生物材料类期刊介绍: 本刊国际部

英文刊名: Biomedical Materials
中文刊名: 《生物医学材料》
ISSN: (print) 1748-6041; (online) 1748-605X
影响因子: 1.963 (2009)
出版周期: 季刊
创刊年份: 2006 年
出版单位: IOP PUBLISHING LTD
通联邮箱: bmm@iop.org
收录数据库:
• ISI (SciSearch®, Science Citation Index®, Materials Science Citation Index®, Journal Citation Reports/Science Edition, ISI Alerting Services)
• Scopus
• Inspec
• Aerospace & High Technology Database
• Chemical Abstracts Service
• Compendex
• Current Awareness in Biological Sciences
• Embase
• EMBiology
• INIS (International Nuclear Information System)
• NASA Astrophysics Data System
• PubMed/MEDLINE
VINITI Abstracts Journal (Referativnyi Zhurnal)

英文简介
Biomedical Materials publishes original research findings that contribute to our knowledge about the composition, properties, and performance of materials for tissue engineering and regenerative medicine.
The goal of the journal is to publish original research findings that contribute to our knowledge about the composition, properties, and performance of materials for tissue engineering and regenerative medicine. Recognizing the advances in biomedical materials being made throughout the world, the journal will seek to serve as a vehicle for dissemination of work conducted internationally.
出版方向
• 生物医学材料的合成/表征
• 生物医用材料的体外/体内性能
• 自然合成/生物矿化
• 组织工程/再生医学应用
• 细胞/分子同材料的相互作用
• 生物材料对干细胞行为的影响
• 生长因子/基因结合生物材料
投稿网址
<http://atom.iop.org/atom/usermgmt.nsf/EGWebSubmissionWelcome?OpenForm&ISSN=1748-605X>