生物降解消化道支架和金属消化道支架的应用价值★

杨利剑

Clinical value of biodegradable and metal gastrointestinal stents

Yang Li-jian

Abstract

BACKGROUND: In the last 20 year, gastrointestinal endoscopic intervention as a new minimally invasive technique is developed as the preferred method for treatment of gastrointestinal stenosis or obstruction.

OBJECTIVE: To summarize the clinical values of biodegradable and metal gastrointestinal stents.

METHODS: A computer-based search of CNKI and PubMed was performed for relevant articles published 1993−01/2010−11 using the keywords of “digestive tract, biomaterials, metal stent, composite materials, composite stent”. Repetitive articles or metal-analysis were excluded.

RESULTS AND CONCLUSION: Finally, 25 articles were included in result analysis. Endoscopic high-frequency transurethral electrocoagulation, microwave, bougienage have a certain effect on gastrointestinal stenosis, but the effect lasts only for a short time. This treatment need to be repeated. Metal stents are characterized as easy to be implanted, less invasion, few complications and relatively low costs. Biodegradable stents can resolve the problems of recanalization of benign and malignant stenosis and through the malignant stricture and fistula closure, showing an effective expansion and clinical safety in the treatment of digestive diseases. However, material selection, stent design and degradation time regulation require further studies in the clinical application of biodegradable stents.

Yang LJ. Clinical value of biodegradable and metal gastrointestinal stents. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2011;15(42):7927-7930. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

Department of Gastroenterology, Hospital of Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, Hubei Province, China

Yang Li-jian★, Master, Associate chief physician, Department of Gastroenterology, Hospital of Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, Hubei Province, China
Whyanglj@yeah.net

Received: 2011-05-24
Accepted: 2011-09-16

摘要

背景：消化道内镜下介入治疗是近20年发展起来的微创伤治疗新技术，已成为治疗消化道狭窄或梗阻的首选方法。

目的：总结分析生物降解消化道支架和金属消化道支架的应用价值。

方法：以“消化道、生物材料、金属支架、复合材料、复合支架”为中文关键词，采用计算机检索中国期刊全文数据库、PubMed数据库1993−01/2010−11相关文章。纳入生物消化道支架−金属消化道支架的应用等相关的文章，排除重复研究或Meta分析类文章。

结果与结论：共入选25篇文章进入结果分析。消化道狭窄采用内镜下高频电凝电切,微波、探条扩张等均有一定效果，但有疗效短需反复治疗的缺点。金属内支架置入具有操作简便，创伤小，并发症少，且相对费用较低的优点。可降解支架可以解决良恶性狭窄的再通及瘘口的封堵等，在消化道疾病中的应用已经显示其有效的扩张性及临床安全性，但其材料的选择、支架的设计及降解时间的调节等都需要通过未来更多的临床应用来评估。

关键词：生物降解；消化道；金属支架；恶性肿瘤；梗阻
doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2011.42.032

杨利剑．生物降解消化道支架和金属消化道支架的应用价值[J].中国组织工程研究与临床康复，2011，15(42):7927-7930. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

0 引言

消化道狭窄或梗阻是消化道疾病的常见病发症，多为恶性肿瘤压迫、浸润所致[1]。消化道狭窄一般多以手术治疗为主，随着内镜下各种介入治疗的不断发展，对不适合或失去手术治疗机会的消化道狭窄的患者，可采用高频电凝，微波，电切，探条扩张等治疗方法。但上述方法的疗效持续时间短，并且多须反复的治疗[2]。随着管腔内支架置入技术的成熟和相应设备的完善，在一些医疗发达的国家或地区，越来越多的采用境内支架治疗消化道狭窄和梗阻[3]，由于肿瘤性病变伴随的梗阻发现时往往已是晚期，失去根治手术的机会，且外科手术创伤大。消化道内镜下介入治疗是近20年发展起来的微创伤治疗新技术成为消化道狭窄或梗阻的首选方法。随着新型的组织工程学的发展，生物可降解支架应运而生。它在管腔内短期成形，具有良好的生物相容性，随后完全降解，并可以根据临床的需要调节支架降解时间，避免了永久性支架的并发症[4-5]。文章探讨了生物降解消化道支架和金属消化道支架的应用价值。

1 资料和方法

1.1 资料提取策略

检索人：第一作者。

武汉理工大学医院消化内科，湖北省武汉市 430070

杨利剑★，男，1969年生，湖北省武汉市人，汉族，2001年武汉大学医学院毕业，硕士，副主任医师，主要从事消化内科研究。
Whyanglj@yeah.net

中图分类号:R318
文献标识码:A
文章编号: 1673-8225(2011)42-07927-04

收稿日期：2011-05-24
修回日期：2011-09-16
(20110916016/W·W)

检索时间范围：1993-01/2010-11。

关键词：生物降解，消化道，金属支架，恶性肿瘤，梗阻。

检索数据库：Pubmed 数据库，网址 http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed；维普数据库，网址 http://www.cqvip.com/。

1.2 资料的纳入与排除标准

纳入标准：①有关生物降解支架，金属支架在消化道梗阻中的应用文章。②内镜支架的临床研究。③同一领域选择近期发表或在权威杂志上发表的文章。

排除标准：重复研究或 Meta 分析类文章。

1.3 文献的综合评价 经检索共查到相关文献 54 余篇。经阅读标题、摘要、全文后进行初筛，排除因内容重复、普通综述、研究目的与此文无关的 29 篇，排除后筛选纳入 25 篇文献进行评价，主要为临床研究和综述文献。

2 结果

2.1 生物降解消化道支架和金属消化道支架的材料及分类

可降解消化道支架：生物性可降解内支架在体内短期内吸收,对狭窄部位给予临时性支持作用的同时还能提供药物局部释放。可降解材料大多是高分子材料，包括天然可降解高分子、微生物合成高分子材料和合成可降解高分子 3 类[6]。

天然可降解高分高分子材料以多糖类居多，包括透明质酸、壳聚糖、甲壳素、纤维素及肝素等。胶原和明胶也是可降解材料。天然可降解高分子一般生物相容性良好，但是力学性能较差。如果不是用交联剂交联，一般可溶于水或者弱酸碱。即使交联后，降解速度也比较快。微生物合成高分子材料，目前研究及应用尚较少。合成可降解高分子材料常见的有聚丙交酯、聚己内酯、聚乙二醇等[7]。合成高分子优点在于可以比较灵活的设计分子结构，通过发展共聚物、共混物得到不同性质的材料见表 1。

目前已经被美国 FDA 批准植入人体的合成可降解高分子材料有聚丙交酯、聚乙交酯和聚己内酯等。

研究最为广泛、生物相容性和力学性能较好的材料是聚丙交酯和聚乙交酯系列的材料。其降解一般是由酯键水解引起的，所以材料亲水性、体液酸碱度会很大程度决定材料的降解速度。在自然条件下 PLLA 的降解速度比 PDLA 慢得多，完全降解时间超过 2 年[8-9]。

表 1 合成可降解消化道支架的高分子降解材料及其性能

材料名称	合成原料	性能
聚乙交酯	由乙交酯共聚而成	比较乳酸而言,乙交酯亲水性较好，降解比较快。聚乙交酯是最简单的线性的脂肪族聚酯，可吸收手术缝线Dex on。现聚乙交酯多和其他单体共聚成异分子聚合物以降低硬度。
PLGA	乳酸和乙交酯共聚物	随着乙交酯的增多，材料规整性下降，结晶度降低，亲水性增强，降解加快，具有高模量，其纤维的物理和机械性能介于聚酯和聚酰胺之间。现聚乙交酯多和其他单体共聚成异分子聚合物以降低硬度
丙交酯(Lactide)	是乳酸的二聚体	具有高模量，其纤维的物理和机械性能介于聚酯和聚酰胺之间
左旋聚乳酸(PLLA)	单一的左旋聚合物	结晶度较高，降解纤维具有较高的抗张力强度、柔软性好、耐热性和热稳定性好，纤维结构规整，机械性能较好慢，强度高，
D, L-lact ide 的同聚物(PDLLA)	非结晶的聚合物，是乳酸两种同分异构体的随机分布的聚合物，L-lac-t ide的同聚物(PDLLA)半结晶体聚合物	它具有低张力强度、高伸张度，降解速度快。聚乳酸及其共聚物降解的早期阶段是化学水解，降解速率与分子结构有关，高张力强度、低伸张度，因而具有高模量，其纤维的物理和机械性能介于聚酯和聚酰胺之间。
SR-PLLA (self-rein-force-PLLA) 和SR-PLGA	自增强材料，这种材料熔融挤出成型	经过热拉伸，材料内部高分子按一定方向排列，故力学性能较好。但是这种成型方式显然不利于携带热不稳定的药物。

金属消化道支架：内支架的常见类型及特性：内支架按制作材料分为塑胶支架、金属支架或其他特殊生物材料支架，其中塑胶支架口径较固定，不具有扩张性。按置入时间可分为暂时或永久性支架。按作用方式又分为扩张式、记忆式支架。按表面是否有被覆膜，又分带膜支架和非带膜支架[10]。

1983 年 Frimberger 首先报道采用金属内支架治疗食管狭窄获得成功，为消化道支架的发展奠定了基础。近几年消化道支架得到了广泛的临床应用，特别是钛镍合金支架，具有遇热膨胀、易于塑形、方便植入、支架保持通畅时间长等特点，解决了消化道狭窄或梗阻问题，提高了患者的生活质量，并延长了患者的生存时间[11]。

陶坤明等[12]认为气管支架较食管支架的放置技术复杂，对气管高度狭窄患者，置入过程也有一定的危险性，因此一般先置入食管支架。临床放置支架造成继发性气管食管瘘的原因主要为：①覆膜支架两端没有覆膜，金属丝裸露，刺激管壁肉芽组织增生，造成管腔狭窄，而且会磨破管壁，造成气管食管瘘。②为了防止支架移位，支架两端都塑形为喇叭口，直径明显比整个管

身的直径大，也造成管口部分对管壁的压力更大，再加上细金属丝形成的管口薄而锐利，长期磨损，很难避免管壁穿孔，形成气管食管瘘。因此在治疗继发性的气管支气管瘘时可选用整体覆膜、直管形的可回收支架，既保证了治疗质量和效果，又可在适宜的时候取出，尤其是良性疾病不需要终生放置支架，极大地方便了医生和患者。

周春晓等[13]实验评价了金属支架联合小剂量化疗治疗晚期胃肠道肿瘤并恶性梗阻的疗效及对生活质量的影响，将 41 例胃肠道恶性梗阻患者分为两组。试验组 20 例采用支架植入加小剂量化疗，对照组 21 例采用单纯支架植入。结果表明支架植入后并发症主要为疼痛、出血、移位及再梗阻，两组比较差异无显著性意义。说明了金属支架联合小剂量化疗治疗胃肠道肿瘤并恶性梗阻效果显著，可迅速缓解胃肠道恶性梗阻，提高生活质量，较单纯内支架植入有一定优越性。

2.2 生物可降解消化道支架、金属消化道支架的临床应用

食管支架：食管癌，贲门癌的患者多伴有消化道狭窄的并发症，引起吞咽困难，严重影响患者营养的摄入，直接危及患者生命，这些患者大多失去了手术机会，其中许多狭窄是外科手术及食管扩张术难以解决的，而采用支架置放则可以使上述问题得以解决。见表 2。

表 2 金属道支架在食管中的临床应用

作者	实验材料	实验方法	实验结果与结论
张太科等[14]	奥林巴斯V70电子胃镜；南京微创公司生产的镍钛合金覆膜支架；食管气囊扩张器；支架置入器；导引钢丝。	经内镜直视下食管支架置入治疗食管癌(食管狭窄)78例患者进行临床观察、影像学检查和电话随访，分析总结主要并发症。	78例患者除3例因位置不当重新置入外，其余75例全部一次置入成功，胃镜能顺利通过狭窄部位达胃腔。通过对78例患者的临床观察、影像学检查和电话随访，对术后并发症进行了统计分析。最长存活时间18个月，其中死于并发症者12例，2例穿孔，8例大出血，2例食管气管瘘，其余死于全身衰竭和转移。内镜直视下食管支架置入能有效改善食管贲门癌梗阻症状，是治疗晚期食管癌有效的姑息治疗方法。
张辅贤等[15]	选用带膜网状镍钛合金记忆喇叭口支架(南京微创公司生产)	回顾性分析69例行食管支架置入术治疗的老年食管癌患者的临床资料。	69例食管支架均一次放置成功。支架置入后2例死于消化道出血，1例因无法忍受取出支架。1例患者随访37个月，2例失访，其余随访1~12个月。7例、42例和17例患者分别进食流质、半流质和普食; 2例、22例和30例患者分别于1个月内、3~6个月和7~10个月死亡，12例存活1年以上，其中1例37个月以上。结论食管支架置入术可改善食管梗阻，尤其对高龄心肺功能不全和不能接受手术治疗的患者具有良好的作用。
李中艳等[16]	常州市智业医疗仪器研究所的食管金属支架。放置的支架上端要求至少在病变上端以上0.5 cm，咽缩肌以下0.5 cm。	采用泛影葡胺或钡剂口服造影，了解病变上段与咽缩肌的距离，内镜直视下定位置入食管支架治疗38例	所有患者支架放置后均有异物感且持续时间相对较长，但多能耐受，对生活不构成影响。说明了上段食管癌性狭窄放置支架难度虽然很高，但只要能确保咽缩肌功能不受影响，金属内支架置入治疗仍是可行的且能明显提高生活质量。

国外有学者 Tanaka 等[17]报道了一种新的 PLLA 可降解支架在良性胃肠道狭窄的初步临床试验，为单丝成型机织可降解支架。对可降解支架的径向支撑力和普通商业化的金属支架进行了对比，发现该种可降解支架的径向支撑力大于其他金属支架。然后将该种支架放置到 2 例良性食管和吻合口狭窄的患者身上。此前患者均接收多次球囊扩张后症状未见改善，两个支架均成功置入，置入后患者症状立即得到缓解，随后 1 例患者 10 d 后支架移位随排泄物排出，另一例 14 d 后支架随排泄物排出，无任何并发症发生，并随访 6 个月后没有发生再狭窄。

胆道支架：胆道狭窄常由胆管癌、胰头癌、壶腹周围癌等病变所引起的并发症。由于其早期诊断较难，一经诊断多为病程的晚期，手术切除率较低[18]。对于不能手术切除的恶性肿瘤所引起的胆道狭窄，传统的治疗一直以 PTCD 作为胆道梗阻的减黄措施，尽管 PTCD 在临床上已广泛应用，但其具有创伤性、易滑脱、引流范围局限等缺点，且胆汁必须长期外引流，从而引起人体生理功能紊乱。王万伟等[19]探讨恶性梗阻性黄疸胆道支架置入后三维适形放疗的疗效，通过对 43 例恶性梗阻性黄疸患者胆道支架置入后 2~4 周的观察，认为对于恶性梗阻性黄疸患者预计无法进行外科手术者，均可进行经皮经肝胆道引流术联合三维适形放疗，能取得比较满意的临床效果，值得临床推广。Ginsberg 等[20]经内镜下将聚乳酸制成的可降解生物支架(含有适量硫酸钡) 置入猪的胆总管内，支撑一段时间后可以方便地经胆管下端取出支架。结果表明，支架在胆管内可以膨胀，可维持长达 6 个月的时间以上，没有嵌入胆管壁且没有引起胆管的内皮化和增生性改变，在 6 个月和 9 个月后，支架的结构仍然保持完整，具有良好的生物相容性，优于塑料或金属支架。

胰腺支架：胰腺癌晚期患者多有严重腹痛，临床上称之为“梗阻性”疼痛，主要原因是主胰管梗阻继发胰管内高压和胰腺内神经受刺激引起。胰管支架置入能降低胰管内压力，因而可缓解症状。最常采用的多为塑料支架。由于壶腹部解剖结构特殊，此部位一旦发生病变，往往影响胆、胰管两个管道，胆管狭窄时往往同时伴有胰管的狭窄，内镜下行胰胆管双支架引流术即可在解决

胆管狭窄的同时解除胰源性梗阻胜疼痛。

Parviainen 等[21]2000 年在体外及体内人胰腺十二指肠切除术中胰腺与空肠吻合时置入可降解支架，起到了较满意的临床效果。这种支架是由直径 0.4 mm 的多聚乳酸化合物制成的线编织而成的，其中含有可显影剂硫酸钡成分(占 23%)。体外支架的降解时间在 24~52 周之间不等。在胰酶的碱性环境中更易降解，在胰液环境中比在胆汁环境中更易降解，且显影剂硫酸钡不影响降解的时间。在 2 例人体试验中术后没有发生任何并发症。其在胰腺空肠吻合术中应用的安全性及有效性有待进一步研究。闫军红等[22]对例胰腺癌患者分别实施经内镜胆道支架置入及经内镜十二指肠球囊扩张及支架置入的同一患者进行观察，虽然在胆道支架置入术后再行十二指肠球囊扩张及支架置入的情况较少见，但实验取得了相对较好的效果。置入美国公司的肠道金属支架直径为 22 cm，长度为 90 cm，确定支架两端均超出狭窄段 20 mm 后释放支架，在治疗中先逐级扩张管腔，再置入支架，减轻了患者的痛苦，同时减少出血及穿孔的发生。

3 小结

也有很多实验证明了金属支架置入治疗晚期胃癌消化道梗阻近期临床疗效显著，是一种安全有效的姑息性治疗方法[23]。金属支架治疗晚期胃癌消化道梗阻近期疗效显著,并发症轻而少，并且易于处理，是一种操作可行、安全有效的姑息性治疗方法，如积极配合化疗或放疗后续治疗，还能更有效地延长患者生存期[24]。

目前消化道恶性狭窄的支架置入治疗在全世界已普遍展开，并迅速成为缓解梗阻症状，延长患者的生存期及提高其生存质量的重要手段，尽管还可能出现支架移位、滑脱或再阻塞等并发症，在某些方面还具有一定局限性，但随着支架制作材料和工艺的不断更新改进，越来越多性能优越的新型支架将应用于临床，如生物性可降解支架、药物释放性覆膜支架、无机纳米抗菌材料制成的支架、放疗支架、暂时性自扩式支架等。这将使支架性能不断完善，减少置入后并发症的发生率，治疗更安全有效，在消化道恶性狭窄性疾病中发挥更大更广泛的作用[25]。可降解支架在消化道疾病中的应用已经显示其有效的扩张性及临床安全性等。可降解支架可以解决良恶性狭窄的再通及瘘口的封堵等，但可降解支架在消化道系统中应用的效力还需要未来进行大量的研究工作来评估。

4 参考文献

[1] 闫军红,胡兆深,刘建军,等.肠道支架置入治疗胃十二指肠恶性梗阻[J].现代消化及介入诊疗,2010,15(1):59-62.
[2] 刘春雨.内镜联合X线下金属支架置入术治疗胃十二指肠恶性梗阻的护理[J].护理实践与研究,2011,8(3):45-47.
[3] 陈海燕,宗慧霞,王雪峰.金属腔内支架置入治疗胃十二指肠恶性梗阻的护理体会[J].解放军护理杂志,2006,23(11):55-58.
[4] 王忠敏,陈克敏,郭圣荣,等.内支架治疗消化道狭窄的临床应用与展望[J].临床放射学杂志,2008,27(2):256-258.
[5] 朱光宇,郭金和,滕皋军,等. 经口支架置入术治疗胃十二指肠恶性梗阻[J].实用放射学杂志,2008,24(7):954-956.
[6] 丁宗励,施瑞华.生物可降解消化道内支架的研究进展[J].国际消化病杂志,2010,30(3):168-169.
[7] Mauro MA, Koehler RE, Baron TH, et al. Advances in gastro intestinal intervention:the treatment of gastroduodenal and colorectal obstructions with metal licstents. Rad iology. 2000; 215(3):659-669.
[8] 茅爱武,杨仁杰,刘寺义,等.经口放置金属支架治疗胃、十二指肠及空肠恶性狭窄67例[J].介入放射学杂志,2001,10(1):42-44.
[9] 范志宁,缪林,季国忠,等. 记忆合金支架在胃出口和十二指肠恶性梗阻中的应用[J].中国消化内镜杂志,2004,21(4):251-253.
[10] 谢小西,陈益明,周坦峰,等.多次、多枚支架置入在食管恶性狭窄治疗中的临床应用价值研究[J].放射学实践,2007,22(5):532-534.
[11] 赵毅,陆志平.内镜下放置食管带膜支架治疗晚期食管癌所致梗阻[J].临床误诊误治,2009,22(4):31-33.
[12] 陶坤明,姚定康. 可回收式金属支架在消化系统疾病中的应用[J].实用医学杂志,2009,25(19):3335-3337.
[13] 周春晓,张金坤,沈利明.金属支架联合小剂量化疗治疗胃肠道肿瘤并恶性梗阻临床观察[J].临床和实验医学杂志,2008,7(12):65-68.
[14] 张太科.内镜直视下食管支架置入术并发症78例临床分析[J].基层医学论坛,2010,14(8):686-687.
[15] 张辅贤,梅举,李国庆,等.食管支架置入术在老年食管癌患者中的应用[J].上海交通大学学报：医学版,2009,29(5):607-609.
[16] 李中艳,朱宗耀,袁晋华,等.食管上段癌性狭窄内支架置入治疗研究并38例病例报道[J].临床消化病杂志,2008,20(5):331-335.
[17] Tanaka T, Takahashi M, Nitta N, et al. Newly developed biodegradable stents for benigngas trointestinal tractst enoses:a preliminary clinical trial. Digestion. 2006;74:199-205.
[18] 范志宁,缪林.消化道中晚期肿瘤的支架治疗及展望[J].中国冶金工业医学杂志,2007,24(1):6-8.
[19] 王万伟,于长华,周传文,等.恶性梗阻性黄疸胆道支架置入术后三维适形放疗临床研究[J].实用医学杂志,2008,24(21):3734-3735.
[20] Ginsberg G, Cope C, Shah J, et al. In vivo evaluation of a new bioabsorbable self expanding biliary stent. Gastrointest Endosc. 2003;58:777-784.
[21] Parviainen M, Sand J, Harmoinen A, et al. A new biodegradable stent for the pancreat icojejunal anast omosis after pancreati coduodenal resect ion：in vitro examination an d pilot experiences in humans. Pancreas. 2000;21:14-21.
[22] 闫军红,刘建军,黄永辉,等.胰头癌胆管支架置入后十二指肠狭窄的介入治疗[J].华消化内镜杂志,2006,23(5):386-288.
[23] 金珍成,陈伟训.金属支架在晚期胃癌消化道梗阻中的应用[J].江西医药,2007,42 (4):290-292.
[24] 茅爱武,高中度,杨仁杰,等.内支架置入结合动脉内化疗治疗十二指肠恶性梗阻[J].中华放射学杂志,1998,32（10）:655.
[25] 张文华,周生林,罗文平.导管导丝技术治疗消化道狭窄病变67例[J].西南国防医药2010,20(3):274-277.