

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.51.017 [http://www.crter.org]

梁显亮, 梁建辉, 薛平, 林景泰, 周星. 镍钛合金人工食管替代食管后的组织反应与损伤[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(51):8887-8893.

镍钛合金人工食管替代食管后的组织反应与损伤*

梁显亮¹, 梁建辉¹, 薛平¹, 林景泰¹, 周星² (¹广州医学院第二附属医院外科, 广东省广州市 510260; ²广州迪克医疗器械有限公司, 广东省广州市 510095)

文章亮点:

1 前期实验证实镍钛合金人工食管是一种可用于替代被切除食管段, 重建食管通道的食管人工代用品。实验正是基于上述实验结果, 从组织生物相容性方面进一步观察镍钛合金人工食管在体内替代食管后的组织反应与邻近器官损伤, 评估镍钛合金人工食管替代被切除食管段, 重建食管通道的可行性。

2 镍钛合金人工食管替代食管术后, 观察周期内的组织反应表现为一般手术创伤引起的无菌性炎症反应和植入镍钛合金人工食管材料引起的异物反应。没有对邻近的器官(肺、主动脉、食管黏膜)造成严重的物理性损伤。应用镍钛合金人工食管替代食管, 在体内构建长期稳定的新生食管进食通道值得作进一步的实验研究加以验证。

关键词:

生物材料; 材料生物相容性; 镍钛合金人工食管; 新生食管; 黏膜; 组织反应; 组织损伤; 实验观察; 省级基金

主题词:

生物相容性材料; 合金; 食管; 软骨组织损伤

基金资助:

广东省科技厅科技三项立项资助项目(2004B10401036)*; 广州市教育局科研项目立项资助(08A077)*

摘要

背景: 前期实验证实镍钛合金人工食管是一种可用于替代被切除食管段, 重建食管通道的食管人工代用品。

目的: 观察镍钛合金人工食管替代食管术后的组织反应及对邻近组织器官的损伤。

方法: 切除 8 只小型香猪一段 70 mm 胸段食管, 将镍钛合金人工食管两端分别套入远近端正常食管腔内约 10 mm, 在食管与镍钛合金人工食管涤纶连接环作全层连续缝合吻合连接。术后第 7 天开始应用饮食调控方法调控脱管时间。分别在术后 1, 2, 3, 4 个月各处死 2 只带管实验猪进行解剖, 观察植入镍钛合金人工食管在新生食管形成过程中的组织反应和对紧密接触邻近组织器官的损伤。

结果与结论: 各时间段植入镍钛合金人工食管原位停留支撑, 未见胸内出血、气胸、脓胸、食管穿孔、吻合口瘘等术后邻近组织器官损伤并发症。实验动物带管进食半固体食物无进食困难(Bown'S II级)。解剖所见: 壁层胸膜与肺轻度膜状粘连, 胸腔内无胸液, 新生食管完全包裹人工食管, 新生食管与邻近肺、主动脉器官组织轻度膜状粘连, 未对邻近肺、主动脉及食管黏膜造成严重损伤, 植入周期食管黏膜由食管残端向新生食管中间部再生延伸直到完全覆盖整条新生食管。新生食管组织学所见: 镍钛合金人工食管替代食管植入周期的组织反应表现为无菌性炎症反应和异物反应, 以术后 1 个月组织反应最为严重, 随后逐渐减轻。

Tissue reaction and injury after nitinol artificial esophagus replacement

Liang Xian-liang¹, Liang Jian-hui¹, Xue Ping¹, Lin Jing-tai¹, Zhou Xing² (¹Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China; ²Dick Guangzhou Medical Devices Co., Ltd., Guangzhou 510095, Guangdong Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Previous experiment has confirmed that the nitinol artificial esophagus is an artificial succedaneum which can be used for replacing an esophagus resected and rebuilding esophageal tube.

OBJECTIVE: To observe the tissue reaction of the neo-esophagus and the adjacent organs injury contacted with the nitinol artificial esophagus after replacement.

METHODS: Eight miniature pigs were selected and modeled by resection of a 70 mm segment of the thoracic esophagus. After modeling, the nitinol artificial esophagus was inserted into the proximal and distal end of the thoracic esophagus at an insert distance of about 10 mm. After that, the nitinol artificial esophagus with polyester connecting ring was sewed into the thoracic esophagus in a manner of full-thickness anastomosis. After operation, the pigs were subjected to feeding regulation measures to control the shedding time of the artificial esophagus. Two model pigs were sacrificed for anatomical observation at 1, 2, 3, 4 months postoperatively, respectively. The tissue reaction during the neo-esophagus formed procedure and adjacent organs injury contacted with the nitinol artificial esophagus were observed.

梁显亮, 男, 1984 年生, 广东省新会县人, 汉族, 2007 年广州医科大学毕业, 外科医师, 主要从事人工器官, 人工食管研究。

通讯作者: 梁建辉, 教授, 广州医学院第二附属医院外科, 广东省广州市

510260
LiangJH2006@163.com

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344
(2013)51-08887-07

修回日期: 2013-09-19

(201302126/GW · W)

Liang Xian-liang, Surgeon, Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China

Corresponding author: Liang Jian-hui, Professor, Department of Surgery, the Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical College, Guangzhou 510260, Guangdong Province, China
LiangJH2006@163.com

Accepted: 2013-09-19

RESULTS AND CONCLUSION: All pigs survived without complications such as thoracic hemorrhage, pneumothorax, pyothorax, esophageal perforation and anastomotic leakage. The experimental animals with the nitinol artificial esophagus fixed *in situ* had no dysphagia for eating semisolid food (Bown's II). Autopsy findings showed that there was slight membrane-like adhesion between partial pleura and lung. No hydrothorax was found. The nitinol artificial esophagus was wrapped up by the neo-esophagus. There was slight membrane-like adhesion between the neo-esophagus and the adjacent organs such as the lung, aorta and esophageal mucosa. The esophageal mucosa covered the neo-esophageal entocoele from esophageal stumps to intermedium of neo-esophagus until completely covered. Histological findings of the neo-esophagus showed that in imbed cycle of the nitinol artificial esophagus the tissue reaction showed aseptic inflammation reaction and foreign body reaction around the implant. These tissue reactions were most severe at 1 month after operation and thereafter relieved gradually.

Subject headings: biocompatible materials; alloys; esophagus; soft tissue injuries

Funding: the grants from Guangdong Provincial Department of Science and Technology, No. 2004B10401036*; the grants from Guangdong Provincial Department of Education, No. 08A077*

Liang XL, Liang JH, Xue P, Lin JT, Zhou X. Tissue reaction and injury after nitinol artificial esophagus replacement. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2013;17(51):8887-8893.

0 引言 Introduction

各种不同材料制造的人工食管作体内食管替代修复对于人体来说都是异物, 植入体内过程是一种创伤过程和异物侵入过程, 所以人工食管替代植入体内不可避免会引起宿主对手术创伤产生炎症反应和对医用植入物材料产生异物生物学反应。同时, 食管位于后纵隔, 与心脏大血管、气管支气管和肺重要器官相互密切接触, 保留的正常食管组织蠕动和进食吞咽动作带动植入体内的人工食管不断的间歇性移动, 也会引起与其密切接触邻近组织器官的损伤。因此, 一种成功的生物医用材料植入所引起的宿主反应应保持在生物可接受水平之上。对于生物材料的性能要求一方面必须满足功能性, 另一方面必须满足与生物长期或短期接触所需要的相容性^[1]。

前期研究结果表明, 镍钛合金人工食管是一种可用于替代被切除的食管段, 重建食管通道, 具有临床应用前景的食管人工代用品^[2]。镍钛合金人工食管只要在原位停留支撑3个月以上, 即使发生人工食管脱落, 依靠已形成的新生食管进食通道进食, 实验动物都能长期生存^[3]。作者前期观察人工食管不同脱落时间对新生食管通道功能形成的影响, 探讨人工食管替代切除食管术后安全脱落的时间范围及新生食管狭窄的处理方法, 观察一组(18只实验猪)人工食管替代切除食管术后, 第1, 2, 3, 6个月不同时间段发生人工食管脱落所出现的并发症, 新生食管的组织结构, 进食功能以及实验动物的生存情况。结果显示在1个月内发生人工食管脱落有3只, 都发生新生食管严重狭窄($\varphi < 0.5$ cm)造成重度进食困难(Bown's IV级)并发症, 食管扩张治疗失败, 全部在短期内死亡; 在2个月内发生脱管有4只, 新生食管出现中至重度狭窄(φ 0.5–0.9 cm)导致进行性进食困难(III–IV级), 3只经反复食管扩张治疗效果不明显, 短期内死亡, 1只采用重置裸支架治疗能迅速解决进食问题, 得以长期存活。在3个月内发生脱管有4只, 新生食管出现轻至

中度狭窄(φ 0.9–1.5 cm)导致轻至中度进食困难(I–II级), 除2只计划处死观察外, 其余2只中度进食困难实验动物采用重置裸支架治疗迅速解决进食问题, 长期存活; 在3个月以后发生人工食管脱落有7只, 新生食管呈现扩张并相对性狭窄(φ 1.9 cm)和短暂的轻度进食困难(I级), 其后进食困难自行缓解, 无须治疗均能长期生存, 表明人工食管(植入体)在原位停留时间二三个月对形成一条具有通道功能的新生食管是必要的, 停留时间越长对形成具有通道功能的新生食管越有利, 重置裸支架治疗对该时段脱管出现严重的新生食管狭窄有显著的治疗效果, 超过3个月发生人工食管脱落, 新生食管已形成具有通道功能的管道, 对进食影响不大, 实验动物都能长期生存。

实验应用镍钛合金人工食管替代体内被切除的胸段食管, 观察该植入体在整个植入周期(1–4个月)新生食管形成过程中的组织反应和对邻近组织器官的损伤, 检测应用镍钛合金人工食管替代食管植入体内, 构建长期稳定新生食管进食通道的可行性。

1 材料和方法 Materials and methods

设计: 对比观察动物实验。

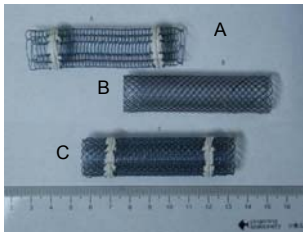
时间及地点: 实验于2012年1月至2013年3月在广州医科大学第二附属医院实验室完成。

材料:

实验动物: 6月龄健康小型香猪8只, 体质量25–30 kg, 雌雄不拘, 由广东省医学实验动物中心提供, 许可证号: SCXK(粤)2003-0002 粤监证字2007A019。

人工食管: 实验用镍钛合金人工食管是由涤纶连接环、柔性高分子膜(硅橡胶)、镍钛合金网3种材料组合而成, 长约80 mm、内径18 mm, 外层为管体外两端带有与管体连接的涤纶连接环的编织型镍钛合金网管。内层为柔性高分子膜覆盖的网格型镍钛合金网管, 见图1,

由北京有色金属研究院制作提供。



A: 镍钛合金人工食管外层管为管体外两端带有与管体连接的涤纶连接环编织型镍钛合金网管; B: 镍钛合金人工食管内层管为柔性高分子复膜网格型镍钛合金网管; C: 合成后镍钛合金人工食管样本。

图1 实验用镍钛合金人工食管用管

Figure 1 Experimental tubes for nitinol composite artificial esophagus with polyester connecting rings

镍钛合金人工食管替代食管后组织反应与损伤实验的试剂与仪器:

试剂及仪器	来源
涤纶缝线(SURGIPRO™)	Ethicon, Inc., Somerville, NJ
青霉素	上海新先锋药业
丁胺卡那	白云山天心制药
显微镜	OLYPUS/BH-2,Janpen

实验方法:

人工食管植入方法: 术前禁食12 h, 用4 mg/kg氯胺酮、7.5 mg咪唑安定肌肉注射诱导麻醉小型香猪, 气管插管氨氟醚吸入维持全麻。经右侧第5肋间进胸, 纵行打开纵膈胸膜, 切除一段70 mm胸段食管, 应用镍钛合金人工食管作替代材料, 把镍钛合金人工食管两端分别套入远近端正常食管腔内约10 mm, 以0-4涤纶缝线(SURGIPRO™)将食管与镍钛合金人工食管涤纶连接环作全层连续缝合吻合连接。于第7肋间腹侧置右下胸管接水瓶引流, 逐层关胸。开腹做胃造瘘置管作术后营养支持。术后第1天, 胸管引流量少于100 mL, 胸液颜色变淡, 即拔除胸管。

术后处理: 术后1-5 d 投予抗生素(青霉素 80×10^4 U, 丁胺卡那0.5 g肌肉注射, 2次/d)。术后24 h开始经胃造瘘管滴入营养液, 每天总量2 000 mL。术后第7天开始经口采用饮食调控措施^[4]。饮食调控措施就是应用黏稠度较低, 物理性状较软的食材配成半流软食进行饲养, 最大限度减轻进食时食物对体内人工食管管壁所产生的摩擦力和推动力, 以达到调控延迟脱管的时间, 按实验要求构建出不同时间段带管的动物模型。分别在术后1, 2, 3, 4个月时间段各处死2只实验动物进行解剖观察, 取出新生食管标本进行组织学观察。

主要观察指标: ①进食情况按Bown等^[5]分级观察:

0级, 可进食所有固体食物; I级, 只能进食大部分固体食物; II级, 只能进食半固体食物; III级, 只能进食流质食物; IV级, 不能进食液体食物。②术后组织损伤相关的并发症, 如胸内出血、气胸、脓胸、食管穿孔或吻合口瘘等。③解剖观察植入体与邻近器官的关系, 插入管体接触食管残端腔内黏膜的损伤情况和新生食管腔内黏膜的生长情况。④新生食管组织切片检查观察标本的组织炎症反应程度及变化: 新生食管组织标本切片(厚度5 μ m)作苏木精-伊红染色, 在显微镜高倍($\times 400$)视野下观察切片中异物巨细胞、分叶核白细胞、单核/巨噬细胞数和淋巴细胞数量。每张切片随机观察5个非重叠视野, 然后计算平均数, 进行半定量分析。

统计学分析: 应用SPSS 13.0软件进行统计学处理, 数据以算术平均数表示。由梁显亮进行统计学处理。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 8只小型香猪均进入结果分析。

2.2 人工食管植入猪动物模型术后情况 见表1。

表1 镍钛合金人工食管置换猪胸段食管的术后情况

Table 1 Data for eight pigs undergoing nitinol artificial esophagus replacement

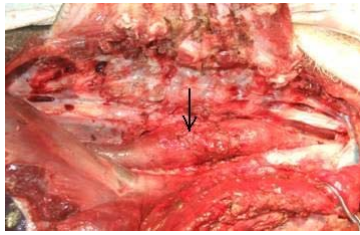
动物编号	生存时间(月)	人工食管停留时间(月)	进食情况(Bown's 分级)	邻近组织器官损伤并发症	新生食管组织炎症反应程度	结果
1	1	1	II	0	+++	处死
2	1	1	II	0	+++	处死
3	2	2	II	0	++	处死
4	2	2	II	0	++	处死
5	3	3	II	0	+	处死
6	3	3	II	0	+	处死
7	4	4	II	0	+	处死
8	4	4	II	0	+	处死

注: 按炎症细胞数量多少评定组织炎症反应程度, >12 个/平均每个高倍视野为重度或+++至++++, 11-12 个/平均每个高倍视野为中度或++, 10-11 个/平均每个高倍视野为轻度或+。

无动物死亡, 术后各观察时间段植入镍钛合金人工食管原位停留支撑, 未见有胸内出血、气胸、脓胸、食管穿孔及吻合口瘘等术后邻近组织器官损伤并发症。实验动物带管进食半固体食物无进食困难。

2.3 人工食管植入猪动物模型解剖观察结果 术后1-4个月, 解剖见壁层胸膜与肺轻度膜状粘连, 胸腔内无胸水及积液, 人工食管原位被新生食管完全包裹, 新生食管与邻近肺、主动脉器官组织轻度膜状粘连, 新生食管与食管残端连接好, 未见食管穿孔、吻合口瘘、主

动脉瘤形成和肺损伤感染(如肺脓肿、支气管痿), 见图2。



注: 人工食管原位被新生食管完全包裹, 新生食管与邻近肺、主动脉器官组织轻度膜状粘连, 新生食管与食管残端连接好; ↑为包裹人工食管的新生食管。

图2 镍钛合金人工食管置换猪胸段食管4个月时解剖所见

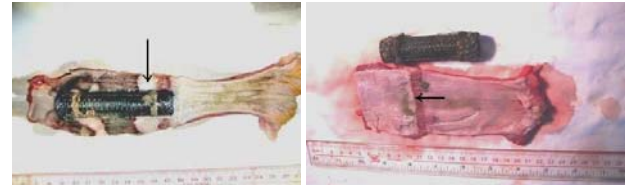
Figure 2 Anatomical observation at 4 mon after nitinol artificial esophagus replacement

大体解剖: 在解剖观察各个时间点的解剖差异没有本质上的不同, 仅是壁层胸膜与肺等邻近器管粘连紧密程度, 分离粘连难易和新生食管管壁的厚薄有些差异, 如术后时间越早, 粘连越轻, 分离粘连越容易, 新生食管管壁越薄; 术后时间越晚, 粘连越重, 分离粘连越困难, 新生食管管壁越厚。

新生食管腔内黏膜生长及覆盖情况: 新生食管腔内术后1个月, 正常食管残端两侧食管黏膜终止于两端的涤纶连接环平面处, 镍钛合金人工食管插入部分与正常食管残端黏膜接触部位未见黏膜糜烂、溃疡, 两端涤纶连接环中间管体与新生食管管体肉芽组织紧密相嵌连接。新生食管腔内术后2个月, 明显可见再生的食管黏膜从正常食管残端两侧向新生食管中央呈片段性生长延伸, 部分覆盖新生食管管腔。术后3个月, 新生食管片段性再生黏膜相互融合连接, 覆盖大部分新生食管, 黏膜覆盖区新生食管管壁与植入管体呈现逐步分离。术后4个月, 新生食管腔内几乎被再生食管黏膜完全覆盖。植入管体与新生食管管壁也呈现完全分离, 见图3。

镍钛合金人工食管替代食管植入周期内的新生食管组织反应表现为炎症反应, 以术后1个月组织反应最为严重, 新生食管组织由炎症细胞, 主要以异物巨细胞、单核/巨噬细胞为主, 伴有淋巴细胞、嗜中性粒细胞浸润, 构成异物炎性肉芽组织组成。随后在术后2, 3, 4个月组织炎症反应逐步减轻, 第4个月炎症反应的淋巴细胞、中性粒细胞基本消失, 但异物巨细胞、巨噬细胞、单核细胞却伴随着植入体的存在而一直持续存在; 在这过程中伴随有成纤维细胞出现, 产生越来越多的胶原纤维和成纤维细胞转变为少量纤维细胞, 异物炎性肉芽组织转变为包裹植入体的纤维结缔组织

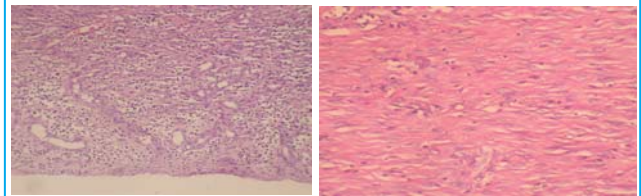
层, 见图4, 5。



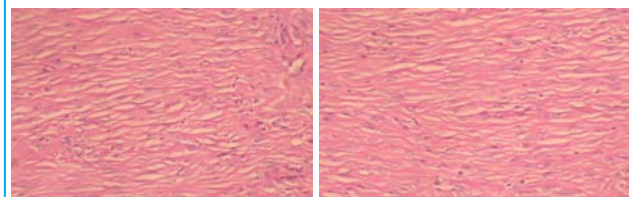
A: 置换后2个月, 保留的正常食管残端黏膜从两端向新生食管中间段生长的黏膜相互融合连接, 几乎完全覆盖整条的新生食管管腔, 植入管体与新生食管管壁大部分已分离; ↑指示未被黏膜覆盖的新生食管管壁
B: 置换后4个月, 新生食管片段性生长的黏膜相互融合连接, 几乎完全覆盖整条的新生食管管腔, 植入管体与新生食管管壁大部分已分离; ↑指示未被黏膜覆盖的新生食管管壁

图3 镍钛合金人工食管置换猪胸段食管后管体原位停留支撑下不同时间段新生食管腔内黏膜生长及覆盖情况

Figure 3 Re-growth condition of esophageal mucous layer of neoesophagus in different periods of the grafted prosthesis staying *in situ* under the nitinol artificial esophagus replacement



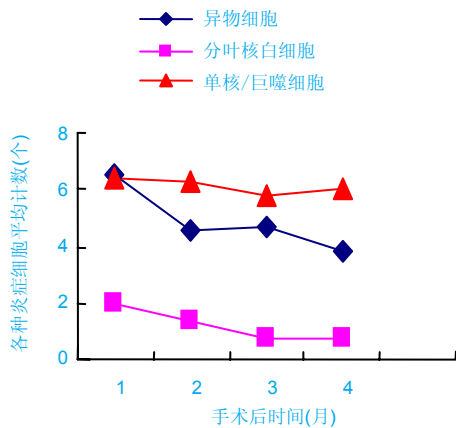
A: 置换后1个月, 新生食管组织反应表现为由多量炎症细胞, 新生血管构成异物炎性肉芽组织($\times 100$)
B: 置换后2个月, 新生食管组织反应的炎症细胞、新生血管较置换后1个月时减少, 有少量成纤维细胞和由其产生较多无序排列的胶原纤维($\times 200$)



C: 置换后3个月, 新生食管组织反应炎症细胞、新生血管较置换后2个月时进一步减少, 有较多成纤维细胞产生较多无序排列的胶原纤维($\times 200$)
D: 置换后4个月, 新生食管组织反应呈现大量平行或交错分布的胶原纤维束和少量纤维细胞组成纤维结缔组织, 其间仍可见有少量散在分布的单核/巨噬细胞($\times 200$)

图4 镍钛合金人工食管置换猪胸段食管后管体原位停留支撑下不同时间段新生食管的组织反应(苏木精-伊红染色)

Figure 4 Neo-esophageal tissue reactions in different periods of the grafted prosthesis staying *in situ* under nitinol artificial esophagus replacement (Hematoxylin-eosin staining)



注: 置换后 1 个月组织反应最严重, 新生食管组织由炎症细胞, 主要以异物巨细胞、单核/巨噬细胞为主, 伴有淋巴细胞、嗜中性粒细胞浸润, 构成异物炎性肉芽组织组成。随后在术后 2, 3, 4 个月组织炎症反应逐步减轻, 第 4 个月炎症反应的淋巴细胞、中性粒细胞基本消失, 但异物巨细胞、巨噬细胞、单核细胞却伴随着植入体的存在而一直持续存在。

图 5 镍钛合金人工食管置换猪胸段食管后不同时间点炎症细胞计数

Figure 5 Counting of inflammatory cells at different time after nitinol artificial esophagus replacement

虽然成纤维细胞是疏松结缔组织中最主要的细胞, 常附着在胶原纤维上, 但成纤维细胞处于静止状态时则称为纤维细胞, 这在形态观察下很难准确把成纤维细胞与纤维细胞给予区别辨认, 这就给数量统计带来困难, 所以在实验设计观察中没有把成纤维细胞列入作为统计观察细胞。

3 讨论 Discussion

因不同病因需行食管外科手术切除病变食管后, 食管重建是恢复患者术后进食的惟一途径, 目前临床上食管重建中常用的食管替代物为胃、结肠或带血管蒂的游离小肠^[6-8], 但这些常用手术方式在多年临床应用过程中存在手术创伤大、替代器管移位对人体正常生理功能的干扰、术后并发症多等缺点和相应手术禁忌证。因此寻求一种安全、简单并符合生理的食管重建方式是胸外科医师长期以来探索的目标^[9-11]。Berman^[12]在 1952 年首次报道了用特制的聚乙烯体内代替整段食管缺损的动物实验, 标志着体内人工食管研究的开始, 几十年来世界各国医学研究人员一直在不断的探索, 希望能研制出一种既能安全应用于临床又有实际应用价值的体内人工食管。遗憾的是至今 60 多年过去了, 吻合口瘘、脱管及新生食管狭窄仍是阻碍体内人工食管替代研究所需要面临解决的 3 大难题, 还没有找出有效解决这些难

题的方法, 因此还没有一种能应用于临床的体内人工食管问世。

过去研究的主要为机械材料制成的人工食管, 近期则主要集中在无细胞支架类人工食管和组织工程化人工食管^[13-16]。食管的替代物主要分两大类: 一类是用自身的其他组织或器官, 另一类是人工的食管替代物。采用人工材料原位重建食管可减少手术创伤, 简化手术操作, 减轻对消化道功能的影响, 具有重要的学术意义和实用价值^[17]。

近年来体内人工食管的研究有朝着应用组织工程学方法构建与正常食管结构相类似的食管替代物, 材料选择从单一的生物惰性材料向可降解吸收的生物活性材料转变的多元化研究发展的趋势^[18-20]。人们基于以前体内人工食管研究的动物实验观察结果, 普遍认为各种不同材料制造的人工食管作体内食管替代修复对于人体来说都是异物, 都会引起体内出现不同程度的组织炎症反应和异物排斥反应。一旦人工食管植入体内, 作为异物的植入体在停留周期引起持续的组织异物排斥反应使腔内无法完全内皮化或黏膜覆盖, 同时正常食管组织自主蠕动产生的蠕动波和进食食物通过人工食管所产生的磨擦力对人工食管管体冲击带动植入体内的人工食管移动, 也会引起与之密切接触邻近组织器官的损伤, 继而产生术后各种严重并发症, 如吻合口漏、早期人工食管脱落、脱管后新生食管狭窄等, 最终导致实验失败。Yamamoto 等^[21]和张兰军等^[22]认为人工食管作为植入管道对机体是一种异物, 由于异物刺激造成局部慢性炎症和人工食管停留妨碍了新生食管黏膜鳞状上皮组织生长。所以只有在排出异物(植入的人工食管), 黏膜鳞状上皮组织生长才能完成。由此可见体内人工食管研究成功与否, 首要关键的问题是植入物生物相容性, 判断植入物生物相容性的标准方法尚未建立, 一般是从植入物对组织的物理性损伤和引起组织炎症反应的严重程度作出判断, 所以选择制做人工食管的材料是极为关键的步骤。

镍钛合金又称 Nitinol, 它具有非常好的生物相容性、超弹性、耐磨耐腐蚀、耐疲劳及低磁等特性, 被誉为 21 世纪的“医用生物功能材料”, 是制造人工食管的理想材料^[23]。镍钛合金具有很好的力学相容性及生物相容性, 作为腔内支架材料已广泛应用于临床良恶性食管狭窄病变等的治疗, 取得了很好的疗效。秦雄等^[24]实验结果也表明镍钛合金是一种有进一步研究价值的人工材料。

梁建辉等^[25-26]应用镍钛合金人工食管进行了替代胸段食管的系列研究, 结果表明镍钛合金人工食管是一种有临床应用前景的人工替代食管修复材料。Watanabe 等^[27]切除羊颈食管, 将镍钛合金人工食管植入羊体内并通直流电, 观察人工食管模拟人体食管蠕动

的能力, 结果显示人工食管整体收缩活动与 X 射线透视观察到的人体食管收缩活动相似。应用柔性高分子硅胶膜覆盖镍钛合金网技术制造人工食管无论在选材还是结构方面都较其他类型人工食管符合文献提出的人工食管条件^[28-29]。

Cwikel 等^[30-31]利用猪研究了镍钛合金自膨胀支架植入后引起正常食管壁的组织反应, 研究应用镍钛合金自膨胀支架治疗了 5 例良性食管狭窄患者和 40 例恶性食管狭窄患者, 他们认为对于良性食管狭窄患者支架治疗应当作为暂时性手段, 对于恶性食管狭窄患支架治疗是很好的手段。

实验中可见当镍钛合金人工食管替代被切除的食管植入到胸腔内, 植入体很快被包含白血球、红血球、血小板和凝血蛋白的血液凝块所覆盖, 随后植入体和外科手术创伤触发机体产生了局部炎症反应, 以消除受损的组织、凝块和细菌。炎症反应浸润的炎症细胞包括淋巴细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞和异物巨细胞。这种炎症反应以术后第 1 个月最为明显, 随后逐步减轻, 第 4 个月炎症反应的淋巴细胞、中性粒细胞基本消失, 但异物巨细胞、巨噬细胞、单核细胞却伴随着植入体的存在而一直持续存在。在这过程中伴随有成纤维细胞出现, 产生越来越多的胶原纤维和成纤维细胞转变为少量纤维细胞, 异物炎性肉芽组织转变为包裹植入体的纤维结缔组织层。这种现象表明在镍钛合金人工食管替代食管整个植入周期中触发机体组织炎症反应是植入手术创伤引起术后的一般创伤后无菌性炎症反应和镍钛合金材料植入引起的另一种组织异物反应, 但这两种组织反应并没有造成对植入体产生排斥的后果。由此说明, 镍钛合金人工食管替代食管植入体内所引起宿主组织反应在生物可接受水平之上, 具有良好的生物相容性。

实验中可以看到镍钛合金人工食管植入体内替代胸段食管后, 在插入食管残端部分人工食管两端管体与正常食管黏膜面长期接触, 同时随进食过程吞咽动作引起人工食管相应的上下移动并没有出现组织器官的损伤反应, 如黏膜溃疡、破损、吻合口肉芽组织增生; 而且在新生食管形成覆盖包裹整条人工食管以前也没有发生植入体造成对邻近组织器官损伤所出现的各种严重并发症(如胸内出血、气胸、脓胸、食管穿孔、吻合口瘘等)。这是因为当镍钛合金人工食管作为植入体被植入到胸腔内, 镍钛合金人工食管外壁很快被包含白血球、红血球、血小板和凝血蛋白的血液凝块覆盖, 随后植入体和外科创伤触发了宿主产生炎症反应, 被激活的巨噬细胞酶将影响成纤维细胞在植入物周围形成纤维膜/纤维囊, 只要吞噬细胞的活性被维持, 囊壁就增厚。正是由于植入体周围发生血凝和纤维囊形成, 有效隔绝了植入体与邻近组织器官的直接接触, 防止了管体移动直接

对邻近组织器官产生机械性损伤; 同时被誉为 21 世纪的“医用生物功能材料”的镍钛合金人工食管, 在一定程度上能够随食管的蠕动而波动, 与食管达成运动上的相对一致, 显著减少术后并发症的发生, 这些结果说明镍钛合金人工食管具有良好的力学相容性。

实验中镍钛合金人工食管植入后 2 个月开始, 正常食管两断端的黏膜组织沿新生食管两侧向新生食管中央部逐渐爬行生长, 同时黏膜组织再生覆盖逐渐导致了新生食管管壁与镍钛合金人工食管管体逐步分离; 术后 4 个月黏膜组织再生覆盖基本完成, 新生食管管壁与镍钛合金人工食管管体也达到了完全分离。这说明体内食管组织(包括正常的食管和新生食管)对镍钛合金人工食管植入体的异物排斥反应是轻的, 镍钛合金人工食管长时间(4 个月)原位停留支撑对新生食管腔内食管黏膜再生覆盖过程影响很少。

综上所述, 镍钛合金人工食管在整个植入周期里植入体未对邻近组织器官造成严重损伤, 导致术后出现严重并发症, 对与其接触的食管残端正常食管黏膜没有造成明显物理性损害, 管体原位停留支撑对新生食管的黏膜再生覆盖影响小, 镍钛合金人工食管长期在新生食管腔内停留支撑所出现的组织反应是植入手术引起的一般创伤后无菌性炎症反应和异物反应, 没有出现严重的排斥反应。

结论: 镍钛合金人工食管替代食管术后, 观察周期内的组织反应表现为一般手术创伤引起的无菌性炎症反应和植入镍钛合金人工食管材料引起的异物反应。没有对邻近的器官(肺、主动脉、食管黏膜)造成严重的物理性损伤。应用镍钛合金人工食管替代食管, 在体内构建长期稳定的新生食管进食通道值得作进一步的实验研究加以验证。

致谢: 感谢广东省科技厅(2004B10401036)和广州市高教局(08A077)科研立项项目的支持。

作者贡献: 梁显亮、梁建辉、周星进行实验设计, 实验实施为梁显亮、梁建辉、林景泰, 实验评估为薛平、林景泰、周星, 资料收集为梁显亮, 梁显亮成文, 梁建辉审校, 梁显亮, 梁建辉对文章负责。

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。

伦理要求: 动物实验依照广州医学院关于开展动物实验指南和广东省动物保护条例进行实施。

学术术语: 生物力学相容性-指负荷情况下材料与所处部位的生物组织的弹性形变相匹配的性质和能力, 取决于组织界面的性质和所承受负荷的大小。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Sharkawy AA, Klitzman B, Truskey GA, et al. Engineering the tissue which encapsulates subcutaneous implants. I. Diffusion properties. *J Biomed Mater Res.* 1997; 37(3):401-412.
- [2] 梁建辉, 周星, 彭品贤, 等. 镍钛合金组合式人工食管替代食管的实验研究[J]. *中华外科杂志*, 2006, 44(14):952-955.
- [3] 梁建辉, 周星, 梁显亮. 人工食管脱落时间对猪新生食管通道功能形成的影响[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(35):2509-2510.
- [4] Liang JH, Cai P, Luo ZR, et al. Effect of feeding regulation measures for establishing esophageal channel function in neoesophagus created with a nitinol artificial esophagus. *Int J Artif Organs.* 2012; 35(9): 671-678.
- [5] Bown SG, Hawes R, Matthewson K, et al. Endoscopic laser palliation for advanced Malignant dysphagia. *Gut.* 1987; 28: 799-807.
- [6] D'Journo XB, Martin J, Ferraro P, et al. The esophageal remnant after gastric interposition. *Dis Esophagus.* 2008; 21:377-388.
- [7] Ferahkose Z, Bedirli A, Kerem M, et al. Comparison of free jejuna graft with gastric pull-up reconstruction after resection of hypopharyngeal and cervical esophageal carcinoma. *Dis Esophagus.* 2008; 21:340-345.
- [8] Doki Y, Okada K, Miyata M, et al. Long-term and short-term evaluation of esophageal reconstruction using the colon or the jejunum in esophageal cancer patients after gastrectomy. *Dis Esophagus.* 2008; 21:132-138.
- [9] 李辉. 人工食管的研究现状及进展[J]. *中华临床医学杂志*, 2009, 3(8): 1245-1247.
- [10] 江华, 崔永, 王天佑. 人工食管研究的进展[J]. *中华外科杂志*, 2009, 47(20):1589-1591.
- [11] 邓建华, 肖波, 任光国. 人工食管的研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2010, 23(1):78-81.
- [12] Berman EF. The experimental replacement of portions of the esophagus by a plastic tube. *Ann Surg.* 1952; 135(3):337-343.
- [13] 沈冰, 孙磊, 江华, 等. 医用聚氨酯材料人工食管重建的组织再生观察[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2011, 27(10):1099-1102.
- [14] 崔建华, 郝冰, 孟晓萍. 猪多层细胞外基质(ECM) 人工食管的动物实验研究[J]. *中国实验诊断学*, 2009, 13(2):173-175.
- [15] 谢远财, 张本固, 彭品贤, 等. 应用钛镍合金-硅橡胶组合式人工食管重建食管缺损[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(34): 6675-6679.
- [16] 吴强. 食管组织工程前景[J]. *临床外科杂志*, 2010, 18(8):514-515.
- [17] 金雄. 人工食管材料生物相容性及其临床应用的安全性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(42):8353-8356.
- [18] 黄庆东, 陈刚, 石文君. 自体及人工食管替代物的研究进展[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(9):1687-1690.
- [19] 洪志鹏. 人工食管的基础研究进展及食管重建术的临床现状[J]. *昆明医学院学报*, 2010, 31(11):1-3.
- [20] 李媛媛, 刘玉新, 竺亚斌, 等. 食道组织工程的研究进展与展望[J]. *中国生物医学工程学报*, 2010, 29(6):926-931.
- [21] Yamamoto Y, Nakamura T, Shimizu Y, et al. Intrathoracic esophageal replacement in the dog with the use of an artificial esophagus composed of a collagen sponge with a double-layered silicone tube. *J Thoracic Cardiovascular Surg.* 1999; 118(2):276-286.
- [22] 张兰军, 戎铁华, 吴秋良, 等. “新生食管”再生过程的组织学观察[J]. *癌症*, 2006, 25(6):689-695.
- [23] Banerjee R, Nageswari K. Hematological aspects of biocompatibility-review article. *J Biomat.* 1997; 12:57.
- [24] 秦雄, 徐志飞, 史宏灿, 等. 组织工程构建人工食管的初步实验研究[J]. *第二军医大学学报*, 2002, 23(10):1134-1137.
- [25] Liang JH, Zhou X, Zheng ZB, et al. Polyester connecting ring improves outcome in nitinol composite artificial esophagus. *ASAIO J.* 2009; 55(5):514-518.
- [26] Liang JH, Zhou X, Zheng ZB, et al. Long-term form and function of neoesophagus after experimental replacement of thoracic esophagus with nitinol composite artificial esophagus. *ASAIO J.* 2010; 56(3):232-234.
- [27] Watanabe M, Sekine K, Hori Y, et al. Artificial esophagus with peristaltic movement. *ASAIO J.* 2005; 51(2):158-161.
- [28] Takimoto Y, Nakamura T, Teramachi M, et al. Replacement of long segments of the esophagus with a collagen-silicone composite tube. *ASAIO J.* 1995; 41:M605-608.
- [29] 黄考迈, 秦文瀚, 孙玉鄂. *现代胸外科学*[M]. 北京:人民军医出版社, 1993:332-334.
- [30] Cwikiel W, Willén R, Stridbeck H, et al. Self-expanding stent in the treatment of benign esophageal stricture: experimental study in pigs and presentation of clinical cases. *Radiology.* 1993; 187:667-671.
- [31] Cwikiel W, Stridbeck H, Tranberg KG, et al. Malignant esophageal strictures: treatment with a self-expanding stent. *Radiology.* 1993; 187:661-665.