

文章编号:2095-0411(2017)01-0062-06

人体气道支架的发展与最新研究进展

张治国¹, 孙亿民^{1,2}, 江 晨^{1,2}, 李振潇^{1,2}, 张翼飞^{1,3}, 邓林红¹

(1. 常州大学 生物医学工程与健康科学研究院, 江苏 常州 213164; 2. 常州大学 机械工程学院, 江苏 常州 213164; 3. 常州大学 数理学院, 江苏 常州 213164)

摘要:由于各种原因所导致的气道狭窄往往需要进行支架植入术以实现气道的快速扩张,缓解患者的呼吸困难。人体气道支架的灵感来源于心血管支架的临床应用,且自 1965 年 Montgomery 发明了 T 型管状硅酮橡胶支架用于气道狭窄的治疗之后,气道支架便得到不断地推陈出新。目前临床上使用的气道支架主要有 Dumon 硅酮支架和镍钛记忆合金支架。虽然气道支架的植入可以迅速地改善患者的呼吸状况,但支架植入后仍可能会导致一些较为棘手的并发症,例如支架移位、肉芽组织的过度增生以及支架附近组织的感染等。近年来,有关药物洗脱气道支架、生物可降解气道支架的基础研究,为气道支架未来的发展带来了新的曙光,同时,基于生物 3D 打印技术制备的个性化气道支架可以使得支架与气道实现完美的贴合,既可以降低支架发生移位的风险,又可以实现对肉芽组织过度增生的抑制,必将成为今后气道支架的重要发展趋势之一。

关键词:气道支架;Dumon 硅酮支架;镍钛记忆合金气道支架;药物洗脱气道支架;生物可降解支架;3D 打印个性化气道支架

中图分类号:TQ 31

文献标志码:A

doi:10.3969/j.issn.2095-0411.2017.01.011

The Development of Human Airway Stent and Its Recent Advances

ZHANG Zhiguo¹, SUN Yimin^{1,2}, JIANG Chen^{1,2}, LI Zhenxiao^{1,2}, ZHANG Yifei^{1,3}, DENG Linhong¹

(1. Institute of Biomedical Engineering and Health Sciences, Changzhou University, Changzhou, 213164, China; 2. School of Mechanical Engineering, Changzhou University, Changzhou, 213164, China; 3. School of Mathematics & Physics, Changzhou University, Changzhou, 213164, China)

Abstract: The implantation of airway stent can dilate the airway stenosis quickly and give patients relief from the breathing difficulty. Airway stent takes inspiration from the clinical use of vascular stent and it has been innovated continuously since 1965, when the T-shape silicone airway stent was invented by Montgomery for the treatment of airway stenosis. Currently, Dumon silicone airway stents and nickel titanium shape memory alloy airway stents are widely used in clinics. However, there are still some complications, such as the migration of stent, the excessive growth of granulation tissue and the infections nearby the stent. In recent years, the investigations on the drug-eluting airway stent and the biodegradable airway stent shed new light on the airway stent. Moreover, the patient-specific airway stent based on the 3D printing technology will be one of the important trends for the reason of perfect fit, the low risk of migration and the inhibition of the granulation tissue excessive growth.

收稿日期:2016-04-27。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(11472062,11532003);江苏省自然科学基金资助项目(13KJB180001)。

作者简介:张治国(1978—),男,山西阳泉人,博士,副研究员,主要从事人体呼吸系统及心血管系统疾病中的力学问题研究。通讯联系人:邓林红(1960—),E-mail:dlh@cczu.edu.cn

Key words: airway stent; Dumon silicone airway stent; nickel titanium shape memory alloy airway stent; drug-eluting airway stent; biodegradable airway stent; patient-specific airway stent based on the 3D printing

呼吸系统疾病患者在进行气管切开术、插管术或气道移植手术后,由于管壁的损伤和感染而引发的肉芽组织过度增生会造成气道的狭窄;气道软骨环强度不足或气道软化,丧失支撑功能,从而造成塌陷,也会导致气道的狭窄;另外,气道外肿物(良、恶性肿瘤)压迫气道壁以及也会造成气道的狭窄^[1-2]。临床上通常会采用支架植入术来治疗气道的狭窄,这样可以迅速地扩张气道,缓解呼吸困难。本文拟就其发展的历史以及最新的研究进展详叙如下:

1 气道支架的历史

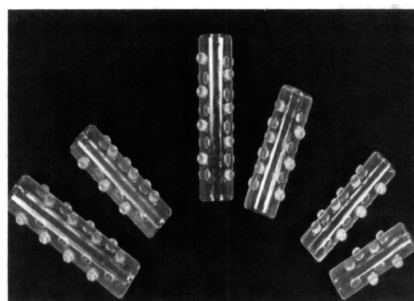
早期临床一般采用激光技术对气道内增生的肉芽组织进行切除治疗,但术后常常发现激光切除不仅会破坏气道内的组织,而且对软骨环及气管软化无效。相比之下,气道支架置入术不仅简便快捷,而且效果明显,因此气道支架置入术逐步取代了激光切除术,成为治疗气道狭窄的主流手段^[3]。早在 1965 年 Montgomery 即发明了 T 型管硅酮橡胶支架,用于气道狭窄的治疗^[4],并于 1968 年首先应用在声门下狭窄和气管上段阻塞的病例。Grillo、Pearson 等相继将其应用于气管广泛切除且不能重建、气管软化、喉气管狭窄或气道梗阻等患者。近年来,T 型管经过不断改型已用于气道的各个部位。1982 年,Westaby 在硬支气管镜下将 Y 型硅酮橡胶管用于 2 例气管、支气管阻塞的治疗^[5]。1986 年 Wall stentace 首先报道了 Gianturco 金属支架在动物及患者气道内的应用,此后,一些早期应用于血管的金属支架逐渐应用于气道狭窄的治疗^[6]。1992 年 Nashef 等报道将金属支架用于良性气管、支气管狭窄。1994 年 Kishi 等报道将涤纶织物被覆的 Z 型支架(Dacron Meshcovered Z-stent)用于恶性气道狭窄的治疗。国内有关气道支架最早的报道是 1993 年,刘阳、孙玉鹤等将镍钛记忆合金螺旋丝状支架用于气道恶性狭窄及术后吻合口狭窄的治疗,并获得成功;2000 年刘巍等将 Ultraflex 镍钛合金支架应用于气道狭窄的治疗^[7]。2012 年北京天坛医院呼吸内科张杰教授进行了药物涂层支架方面的研究,并取得一定的成果。

2 气道支架的种类及其优缺点

目前临床上使用的气道支架主要有 Dumon 硅酮支架和镍钛记忆合金支架。

2.1 Dumon 硅酮支架

1987 年,Dr. J. F. Dumon 博士发明了首个专门用于气道的腔内支架,自此之后多套 Dumon 支架被植入到患者的气管和支气管中。最初的气道支架设计简单,由硅酮管组成,硅酮管表面带有圆柱型小凸起以防止支架植入后出现移位的现象,同时防止了支架与气道黏膜的接触^[8]。Dumon 硅酮支架分为直型 Dumon 支架和 Y 型 Dumon 支架(如图 1)。在过去的 20 年里,Dumon 硅酮支架已成为治疗良、恶性气道狭窄的金标准^[9-13]。



(a) 直型



(b) Y型

图 1 Dumon 支架

但 Dumon 支架需在患者全麻的状态下通过硬质气管镜植入,植入前需通过内窥镜评估狭窄的程度,选择适当的支架。临床上,一般要求支架的长度要大于狭窄部位 1cm 左右,直径要大于气道狭窄处直径的 30% 左右)。在植入支架时由于拉动支架比推送支架更容易,所以植入 Dumon 支架时要尽量偏狭窄处下方放置,在 Dumon 支架植入后还需通过定期的软质气管镜检查是否发生再狭窄或者移位,以确定是否要重新植入支架,如果植入后患者的呼吸出现腥臭味,则说明支架处出现真菌或细菌的滋生情况,需要进行更换支架^[8]。硬质气管镜植入术国内最早是由北京天坛医院的张杰教授引入的,设备如图 2 所示。

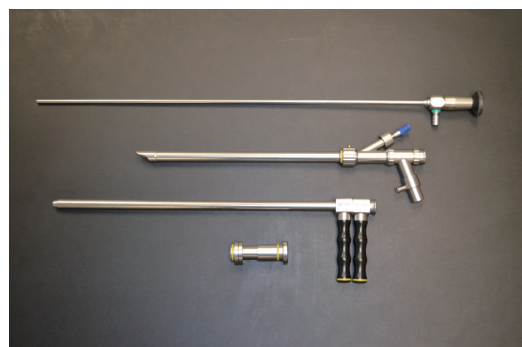


图 2 植入硅酮支架所需的设备(包括硬质气管镜)

由于 Dumon 支架的固定依赖于气道壁与钉状凸起之间的压力和摩擦阻力,故不适用于气管、支气管软化症的治疗^[7],也不适合曲线病灶(此类情况会出现应力集中等现象,植入前需要理想的减瘤或者扩张)^[14]。

Nova 支架是硅酮支架的改良型,在硅酮膜内包埋束状的钛记忆金属,放置后可自行膨胀至所设置的直径,该设计弥补了 Dumon 支架抵御高强度压力不足的缺点。放置支架时需用硬质气管镜并全麻,缺点为支架外壁光滑,易出现气道内移位^[5]。

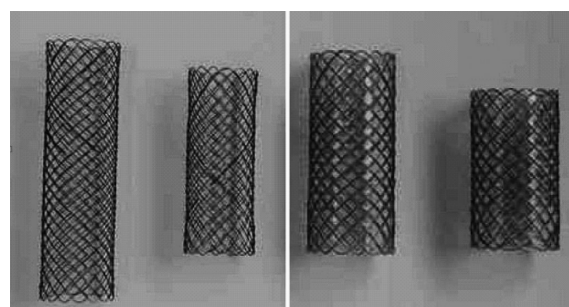
2.2 金属支架

2.2.1 不锈钢支架和镍钛记忆合金支架

不锈钢支架最早应用于临床,又称为 Z 型金属支架。该支架的优点是支撑力强,释放时无长度变化,对分泌物排出影响小;缺点是不易定位,组织易向裸支架内生长,手术需在全麻下经硬质气管镜才能置入,并因其组织相容性差、术后易出血、支架易移位等,因此尚不能完全满足临床的需要^[15]。

1963 年 Buehler 等发现镍钛合金具有形状记忆特性^[16],1989 年 Simonds 等成功地将镍钛记忆金属支架用于气道狭窄的治疗^[17],其生物相容性、耐磨性以及耐腐蚀性均优于不锈钢支架。镍钛记忆合金自膨胀支架分裸支架和覆膜支架(如图 3 所示)。

由镍钛合金丝编织而成的网状结构支架柔韧性好,支撑力均匀,膨胀前后一致,保证陷入黏膜内,从而减少黏膜的刺激和感染,适用于不规则或凹凸不平的气道病变,但仍有一定的缩短效应,而且释放后不易取出和再定位^[18]。动物实验证实,此类支架对气管壁无损伤,可长时间发挥支撑作用^[19]。临床应用中,镍钛记忆合金支架还有以下优点^[15]:①形状记忆效应,即在 0~10℃ 时变软,在此温度范围内可任意塑形,在 30~35℃ 时复形,复形后和气道壁贴合紧,不易移位;②上、下端较粗,可自行固定,不易发生移位及分泌物堵塞;③良好的弹性能使其顺应气管的弯曲,保持气道通畅;④局麻后经纤维支气管镜(纤支镜)植入,实施方便,即使患者正进行机械通气也可置入。其不足是:①若支架发生塌陷可引起气道梗阻;②支架直径选用过大会引起过度膨胀进而导致气道壁坏死;③植入后难以取出等。Derowe 等已研究出一种螺旋型镍钛记忆合金支架,目前尚在在临床试验中,其优点是植入后易于取出^[20]。



(a) 裸支架 (b) 覆膜支架

图 3 国产镍钛记忆合金支架

①形状记忆效应,即在 0~10℃ 时变软,在此温度范围内可任意塑形,在 30~35℃ 时复形,复形后和气道壁贴合紧,不易移位;②上、下端较粗,可自行固定,不易发生移位及分泌物堵塞;③良好的弹性能使其顺应气管的弯曲,保持气道通畅;④局麻后经纤维支气管镜(纤支镜)植入,实施方便,即使患者正进行机械通气也可置入。其不足是:①若支架发生塌陷可引起气道梗阻;②支架直径选用过大会引起过度膨胀进而导致气道壁坏死;③植入后难以取出等。Derowe 等已研究出一种螺旋型镍钛记忆合金支架,目前尚在在临床试验中,其优点是植入后易于取出^[20]。

2.2.2 覆膜金属支架和裸金属支架

黏附于支架内表面的膜为涤纶膜及高分子聚合物,一般为四氟乙烯膜,其组织相容性较好^[21]。此类支架可防止肿瘤向腔内生长,尤其当合并气管、食管瘘或食管癌病变侵犯气管、以内生性为主者,应当选用覆膜金属支架。其缺点是所覆之膜会影响管壁纤毛的运动,使分泌物不易排出,可造成气道的阻塞^[22]。

裸金属支架可使网眼内存在一定纤毛运动,但网眼内亦可被不断恶性生长的组织长入,造成支架堵塞。所以,此类支架对良性病变和恶性肿瘤管外压迫引起的气道狭窄者较适合,同时仍可保持纤毛上皮的清除功能^[15]。

2.2.3 球囊扩张式金属支架

球囊扩张式金属支架植入气道狭窄部位之后,需通过球囊扩张来达到预设的直径,但由于狭窄管壁增厚、肿瘤与周围组织粘连等原因,很难将其扩张到理想的直径,故其临床应用受到限制^[15]。

2.3 生物可降解支架

生物可降解支架是由聚左旋乳酸(PLLA)、己内酯和聚二氧六环酮(PDS)材料制备而成,该类支架的优势是植入后无需去除,并且在其被吸收后不会影响气道的功能。根据支架所使用的材料,支架被吸收时间大致为 3~12 月。PLLA 支架有较好的体外降解性,可以较长时间的用于支撑人体气道^[23]。在安全性和动物实验的研究中 PDS 能够与气道黏膜有很好的相容性,并且其植入初期的炎症反应在后期也会得到相应的改变,其在气道内大约 6 周会失去径向支撑力,完全吸收大约需要 4 个月的时间^[24]。

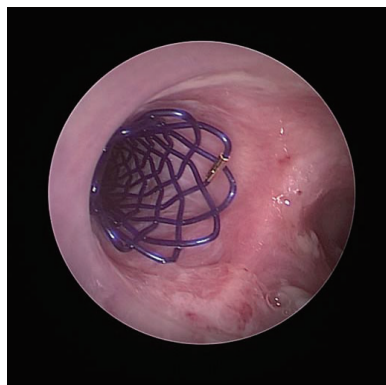


图 4 放置于左气道狭窄处的 PDS 支架

2.4 药物涂层支架

支架用于治疗气道狭窄已有 100 余年的历史,但植入过程中支架对气道黏膜的损伤和本身作为异物刺激可导致肉芽组织的增生,进而引发管腔再狭窄,严重影响植入后的临床效果。近年来出现的药物涂层支架(drug eluting stent, DES)可能是解决该问题的方向之一^[23]。DES 由金属裸支架、药物、载体 3 个部分组成,首先将药物与载体按一定的配比制备成涂层溶液,然后涂覆于支架上,通过药物的持续缓慢释放达到抑制气道再狭窄的目的。气道涂层支架主要选用抗平滑肌细胞增殖药,如紫杉醇(paclitaxel,简称 PA)、丝裂霉素、雷帕霉素等。目前,这些药物的安全性已得到动物实验的验证^[23-25]。由于多数药物本身不能直接黏附于金属支架的表面,故需要载体作为携带药物的平台。载体通常有非生物降解聚合物和生物降解聚合物^[23]。目前的药物涂层支架种类有①丝裂霉素(MMC)涂层支架:Choong 等通过动物实验证明局部使用 MMC 能延长气道支架置入后的通畅时间,且支架通畅的维持时间与 MMC 的应用次数呈正相关性^[26];②紫杉醇涂层支架:2007 年,紫杉醇涂层支架开始用于临床治疗肺气肿,紫杉醇可抑制气道成纤维细胞的增殖^[27];③雷帕霉素涂层支架:2012 年,有报道应用雷帕霉素涂层支架治疗先天性的气道狭窄^[28];④激素类药物涂层支架:临床上常用于治疗烧伤、创伤、手术切口所致的局限增生性瘢痕,亦可用于治疗瘢痕性气道狭窄^[29-31];⑤载顺铂的洗脱支架:Chao 等^[32]通过动物实验研究载顺铂 DES 治疗恶性气道狭窄的疗效,以聚乙酸内酯为载体制备 DES,将其置入兔颈段气管,检测到 DES 可缓慢释放顺铂长达 4 周以上。

药物涂层支架大部分为可降解聚合物载体,在人体内生成二氧化碳和水,无毒副作用,组织相容性好,涂层支架的物理特性已经过反复验证,涂层与支架结合力良好,在膨胀过程中涂层表面无撕裂、翘起等缺陷,能够适应支架膨胀时几何结构的改变并抵抗球囊扩张时的机械损伤;而且涂层厚度仅为数微米,因此涂层并不影响支架的植入过程,植入方法与普通支架相比并无特殊。但由于药物作用时间较短,因此药物涂层支架无法抑制气道狭窄的反复发生。同时鉴于人体内相关药物的药代动力学知之甚少,因此气道 DES 的研究尚处于起步阶段。

3 个性化 3D 打印气道支架

传统气道支架一般均为圆形截面的管状结构,不能反映人体气道的个体化特征。因此,支架与气管壁无法完全贴合,易于造成支架的移位与肉芽组织的过度增生,同时非接触区域容易导致细菌的滋生,出现一些

棘手的并发症。基于患者 CT 数据的生物 3D 打印技术有望能够实现人体气道支架的个性化制备,为临床医生提供精准的气道支架植入方案,从而克服传统气道支架的缺陷。

目前,国外的一些研究团队已取得了初步的进展。例如:2014 年,西班牙赫罗纳大学机械工程与土木建筑系基于 3D 打印技术制备出了如图 5 所示的气道支架模型^[33]。

2015 年,一个由哈佛大学、麻省理工学院的教授(Dr. Cheng)、哈佛医学院的临床医生以及一位艺术家组成的科研团队基于患者的 CT 扫描数据,通过对 3D 打印的个性化气道支架模具的浇注,获得了如图 6 所示的个性化气道支架。相比于传统的气道支架,Dr Cheng 等人所制备的个性化气道支架能够反映个体的差异性,但目前为止尚无进一步深入的报道,包括支架材料的力学属性以及动物实验的结果等。

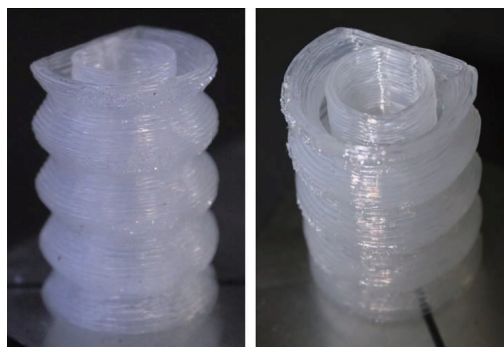


图 5 硅酮气道支架模型

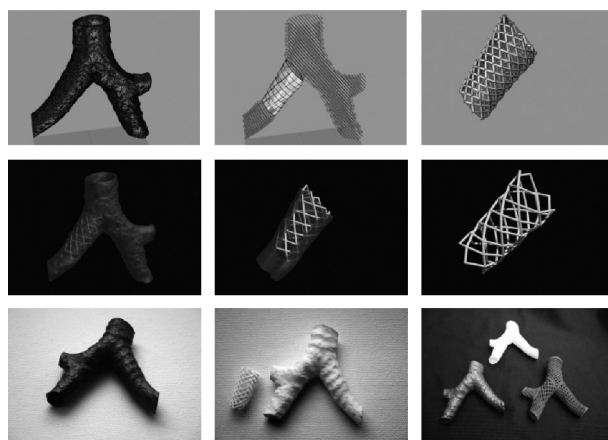


图 6 通过 3D 打印气道模型浇注而成的气道支架

4 小节与展望

相比于人体心血管支架,气道支架尚存很多的问题需要解决,例如气道支架植入后所引发的炎症反应以及肉芽组织的过度增生等。因此,开发具有良好生物相容性、良好机械性能、能有效避免移位和肉芽组织增生的气道支架将是今后研究的主要目标,而基于患者 CT 数据的生物 3D 打印技术将是需要重点关注的方向,同时药物涂层支架在今后治疗气道狭窄方面也有很大的研究空间。

参考文献:

- [1]NOPPEN M, STRATAKOS G, HAESE J D, et al. Removal of covered self-expandable metallic airway stents in benign disorders: Indications, technique, and outcomes[J]. Chest, 2005, 127(2): 482-487.
- [2]SHAIKH M, KICHENADASSE G, CHOUDHURY N R, et al. Non-vascular drug eluting stents as localized controlled drug delivery platform: Preclinical and clinical experience[J]. Journal of Controlled Release, 2013, 172(1): 105-117.
- [3]DUMON J F. A dedicated tracheobronchial stent[J]. Chest, 1990, 97(2): 328-332.
- [4]WAHIDI M M, ERNST A. The Montgomery T-tube tracheal stent[J]. Clinics in chest medicine, 2003, 24(3): 437-443.
- [5]王春亭,李怀臣. 气道支架治疗气管、支气管狭窄研究进展[J]. 山东医药, 2000, 40(19): 57-58.
- [6]王洪武. 气管内支架置入术[J]. 肿瘤, 2007, 27: 26-32.
- [7]王洪武. 气管支气管内支架的种类、性能及置入技术[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(9): 1734-1738.
- [8]DUMON J F, CAVALIERE S, DIAZ-JIMENEZ J P, et al. Seven-year experience with the Dumon prosthesis[J]. Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology, 1995, 3(1): 6-10.
- [9]KOH M S, LING H A, THIRUGNANAM A. Novel management of a large chronic bronchocutaneous fistula after lobectomy[J]. Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery, 2005, 4(3): 248-249.
- [10]LIU Y H, KO P J, WU Y C, et al. Silicone airway stent for treating benign tracheoesophageal fistula[J]. Asian Cardiovascular & Thoracic Annals, 2005, 13(2): 178-180.
- [11]RYU Y J, KIM H, YU C M, et al. Use of silicone stents for the management of post-tuberculosis tracheobronchial stenosis[J]. European Respiratory Journal, 2006, 28(5): 1029-1035.

- [12] TSUKADA H, OSADA H. Use of a modified Dumon stent for postoperative bronchopleural fistula[J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2005, 80(5): 1928-1930.
- [13] WATANABE S I, SAKASEGAWA K I. Placement of the Dumon stent using a flexible bronchofiberscope via tracheostomy[J]. *Thoracic & Cardiovascular Surgeon*, 2003, 51(4): 231-234.
- [14] 李强. 气管及支气管支架的临床应用[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(7): 393-395.
- [15] 杜娟, 邱晨. 气道内金属支架应用研究进展[J]. *临床荟萃*, 2005, 20(6): 355-357.
- [16] SIMONDS A K, IRVING J D, CLARKE S W, et al. Use of expandable metal stents in the treatment of bronchial obstruction[J]. *Thorax*, 1989, 44(8): 680-681.
- [17] SASANO S, ONUKI T, ADACHI T, et al. Nitinol stent for the treatment of tracheobronchial stenosis[J]. *Japanese Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2001, 49(5): 311-316.
- [18] HUSAIN S A, FINCH D, AHMED M, et al. Long-term follow-up of ultraflex metallic stents in benign and malignant central airway obstruction[J]. *Annals of Thoracic Surgery*, 2007, 83(4): 1251-1256.
- [19] MIYAZAWA T, YAMAKIDO M, IKEDA S, et al. Implantation of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses[J]. *Chest*, 2000, 118(4): 959-965.
- [20] OTTO R A, DEROWE A, FINKELSTEIN Y, et al. Self-expanding and self-retaining spiral coil stent for the treatment of severe subglottic stenosis in adults: initial clinical experience[J]. *Head and Neck Surgery*, 1998, 118(2): 249-252.
- [21] MITSUOKA M, HAYASHI A, TAKAMORI S. Experimental study of the histocompatibility of covered expandable metallic stents in the trachea[J]. *Chest*, 1998, 114(1): 110-114.
- [22] XU X, TAJIMA H, ISHIOH M, et al. Study on the treatment of tracheobronchial stenosis using expandable metallic stents[J]. *Journal of Nippon Medical School*, 2001, 68(4): 318-327.
- [23] DUTAU H, MUSANI A I, LAROUMAGNE S, et al. Biodegradable airway stents-Bench to bedside: a comprehensive review[J]. *Respiration*, 2015, 90(6): 512-521.
- [24] SANCHEZ J F, HENRY C, WHITE H D, et al. , Airway stents: current practice and future directions[J]. *Current Respiratory Medicine Reviews*, 2014, 10(1): 38-43.
- [25] 孔颖颖, 张杰. 气道药物涂层支架的研究进展[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(4): 293-295.
- [26] CHARYTAN D M, VARMA M R, SLIBAUGH T S, et al. Long-term clinical outcomes following drug-eluting or bare-metal stent placement in patients with severely reduced GFR: Results of the Massachusetts Data Analysis Center (Mass-DAC) State registry[J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2011, 57(2): 202-211.
- [27] CHOONG C K, HADDAD F J, GEE E Y, et al. Feasibility and safety of airway bypass stent placement and influence of topical mitomycin C on stent patency[J]. *Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery*, 2005, 129(3): 632-638.
- [28] 王婷, 张杰, 王娟, 等. 紫杉醇对人胚肺成纤维细胞增殖的影响[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2010, 33(1): 17-20.
- [29] XU X, LI D, LIU X, et al. Treatment of congenital tracheal stenosis by balloon-expandable metallic stents in paediatric intensive care unit[J]. *Interactive Cardiovascular & Thoracic Surgery*, 2012, 14(5): 548-550.
- [30] WOLTER N E, OOI E H, WITTERRICK I J. Intralesional corticosteroid injection and dilatation provides effective management of subglottic stenosis in Wegener's granulomatosis[J]. *Laryngoscope*, 2010, 120(12): 2452-2455.
- [31] 陈愉, 伍惠仪, 李时悦. 局部注射曲安奈德结合常规介入方法治疗难治性良性中央气道狭窄疗效及安全性的初步探讨[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(6): 415-418.
- [32] CHAO Y K, LIU K S, WANG Y C. Biodegradable cisplatin-eluting tracheal stent for malignant airway obstruction: in vivo and in vitro studies[J]. *Chest*, 2013, 144(1): 193-199.
- [33] MELGOZA E L, VALLICROSA G, SERENO L. Rapid tooling using 3D printing system for manufacturing of customized tracheal stent[J]. *Rapid Prototyping Journal*, 2014, 20(1): 2-12.

(责任编辑:殷丽莉)