

食管替代物的研究进展

陈刚, 石文君

陈刚, 石文君, 中国医科大学第二医院暨盛京医院胸外科 辽宁省沈阳市 110004

国家卫生部资助项目, No. wjk2000-1-17

作者贡献分布: 本综述由陈刚整理完成; 由石文君审核。

通讯作者: 石文君, 110004, 辽宁省沈阳市, 中国医科大学第二医院暨盛京医院胸外科, xy7224@sina.com

收稿日期: 2008-02-28 修回日期: 2008-09-28

接受日期: 2008-10-14 在线出版日期: 2008-12-08

Advance in esophagus substitute

Gang Chen, Wen-Jun Shi

Gang Chen, Wen-Jun Shi, Department of Thoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital (Shengjing Hospital) of Chinese Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China

Supported by: the Science Speciality Fund from Health Department of China, No. wjk2000-1-17

Correspondence to: Wen-Jun Shi, Department of Thoracic Surgery, the Second Affiliated Hospital (Shengjing Hospital) of Chinese Medical University, Shenyang 110004, Liaoning Province, China. xy7224@sina.com

Received: 2008-02-28 Revised: 2008-09-28

Accepted: 2008-10-14 Published online: 2008-12-08

Abstract

Esophageal replacement is needed to treat many esophageal diseases. Based on domestic and overseas literatures, this review analyzes and summarizes the progress in esophagus prosthesis during the last fifty years, including artificial synthetic material, biologic material, biologic composite material, biological tissue-engineering and self-pulmonary tissue flap, and explains their characters and exploratory development. The best substitute, which can be easily acquired, avirulent, with no rejection, no carcinogenicity and absorbable, has not been found yet.

Key Words: Esophagus; Substitute; Esophagus reconstruction

Chen G, Shi WJ. Advance in esophagus substitute. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(34): 3855-3858

摘要

很多食管疾病需行食管替代术。本文通过查阅

国内外文献, 分析总结近50年食管替代物研究及临床应用的发展状况。从人工合成材料、生物材料、生物复合材料以及生物组织工程、自体肺组织瓣的应用与研究, 综述特性及应用, 但尚未找到完全理想的替代物。理想的替代物应是易获取、无毒性、无排斥反应、无致癌性以及可吸收等特点。

关键词: 食管; 替代物; 食管重建

陈刚, 石文君. 食管替代物的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(34): 3855-3858

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/3855.asp>

0 引言

许多先天性或后天性食管疾病都需要行食管病变部分切除, 食管替代重建术。自50年前人工食管的首次应用以来, 先后出现自体组织、人工合成材料、生物材料、生物复合材料以及生物组织工程等^[1-2]的应用, 但至今未找到一种理想的食管替代物。食管替代物种类繁多, 但大致可分为两大类: 一类是自身的其他组织或器官, 另一类是人工的食管替代物。他们在临床中各有优缺点。其共同的特点是手术打击大, 往往需要开胸, 开腹同时进行, 术后并发症多, 如吻合口瘘、狭窄、坏死、反流、心肺功能紊乱等。并且牺牲部分消化系, 造成消化系功能紊乱和营养吸收障碍。此类手术在婴幼儿中也有一定局限性。另一类实体组织作为替代物, 如: 肌皮瓣^[3]、颈阔肌皮瓣^[4-6]和骨膜肋间肌瓣^[7-8], 主要应用于颈段食管, 对胸段食管不适合应用。最近报道的肺组织瓣等, 都在动物实验中有一定的报道, 目前尚未进行临床大规模应用。

早在1951年Berman^[9]率先采用特制的聚乙烯管替代食管缺损, 1953年用塑料管替代食管缺损并应用于人体, 而我国的医疗工作者在1983年开始, 先后用各种人工材料进行人工食管的研究^[10-12], 因高分子材料与组织的相溶性差, 血管, 组织无法长入, 食管不能完全上皮化, 肉芽组织增生及炎症反应严重而出现严重的并

■背景资料

许多先天性或后天性食管疾病都需要行食管病变部分切除, 食管替代重建术。自50年前人工食管的首次应用以来, 先后出现自体组织、人工合成材料、生物材料、生物复合材料以及生物组织工程等的研究, 但至今未找到一种理想的食管替代物。

■同行评议者

谭群友, 副教授, 中国人民解放军第三军医大学大坪医院全军胸外科中心

■研发前沿

早在1951年Berman率先采用特制的聚乙烯管替代食管缺损,1953年用塑料管替代食管缺损并应用于人体,而我国的医疗工作者在1983年开始,先后用各种人工材料进行人工食管的研究,但最后都没有得到理想的效果。

发症如感染、吻合口瘘、狭窄,人工食管不能达到长期固定而脱落,后来又采用膨体聚四氟乙烯及碳素纤维、硅橡胶等^[13-15],都没有得到理想的效果。因而人工合成材料作为食管替代物在临床上没有得到广泛的应用,人们进入了新的替代材料的研究-生物类替代物。

1 生物类替代物

生物型人工食管比普通人工食管有一定的进步,但直到目前也一直处于实验阶段,没有进入一期临床。智发朝 *et al*^[16]报道,应用由猪主动脉经理化处理后制成生物型人工食管,无生物活性,符合国家药监局的可植入人体标准,对30只实验犬进行食管替代,结果发现组织相容性好,质地柔软、有弹性、脱落不构成危险,围手术期有效率为93.3%,有良好的研究及开发应用前景。张兰军 *et al*^[17]应用30只中国杂种犬经右侧开胸切除胸段食管,并以8 cm长生物型人工食管进行重建,观察愈合过程,结果发现:30只犬存活率为81.5%,围手术期存活率93%,吻合口瘘发生率为6.7%,低于一般报告的10%-50%,术后平均28 d人工食管脱落,术后2 mo出现狭窄,需行扩张而缓解13例,需放置支架5例。生物型人工食管作为新的食管重建方法,并发症少,对心肺影响小,不干扰生理。生物型人工食管植入后仅起短暂的替代和支撑作用。术后1 wk即在其外周形成一个血液及结缔组织渗出胶原纤维的管腔道,术后1 mo左右,由于食物刺激及食物中细菌作用,吻合口出现剥脱而被排出。术后狭窄主要是由于人工食管脱落后新生食管的瘢痕增生所致,也与新生食管环形收缩及纵向缩短有关,但上皮完全爬覆有助于狭窄的发生和缓解,支架脱落的时间长短,也对狭窄有一定的影响。还有吻合口瘘以及植入长度的增加,仍需进一步的深入和研究。

2 生物型复合材料

在总结生物型食管替代物的基础上,根据理想化食管替代物的要求,有人设计出生物型复合材料人工食管,即采用生物可降解材料与非降解材料复合制成人工食管,既对自身食管组织爬行再生有一定的诱导作用,同时生物材料降解速度与之相匹配,非降解材料起到支架作用,延长了单纯生物材料的支撑时间,最终再生食管完全替代人工食管。秦雄 *et al*^[18]用医用聚氨脂内管表面覆盖海绵状胶原蛋白壳糖膜,体外制成人工食管,通过手术替换食管缺损,通过组织学及电镜等检测,观察新生食管上皮化过程,通

过与植入橡胶管的对照发现,实验组织术后人工食管假体能迅速被宿主周围组织包绕达到生物学固定;内腔可见规则黏膜上皮生长,1 mo后覆盖内腔生成,吻合口肉芽组织生长不明显,动物存活良好,未发生吻合口瘘,无明显狭窄发生,而对照组出现严重的狭窄而死亡,而且观察到4 wk后新生食管完全上皮化,12 wk时黏膜全层结构完整再生;24 wk时食管肌层部分再生,提示海绵状胶原蛋白壳聚糖膜促进并诱导了自身食管上皮的爬行再生。分析其机制有:(1)海绵状胶原蛋白壳聚糖提供的三维多孔支架对细胞起到锚定和支持作用,不仅能为细胞的黏附、增殖提供空间,而且有利于细胞沿着支架的构造爬行再生以及营养成分的渗透和血管化形成。胶原蛋白壳聚糖可以改变组织的生长、分化、增殖和移动。(2)海绵状胶原蛋白壳聚糖膜具有亲水性,吸附血液及体液营养因子,对食管组织的再生起促进作用。如何改进聚氨酯内管的降解性能使之手术后无需取出,如何延长胶原蛋白壳聚糖海绵降解吸收作用,并引入具有调解细胞生长代谢作用的生长因子和黏附蛋白来促进自身细胞爬行与再生,预防狭窄是人工食管完善应用的重要内容,虽然在动物实验中取得了较满意的结果,但该方法仍有较多的缺陷:如不可降解高分子材料术后一段时间经胃镜取出,此类实验方法仅适用于食管缺损较短者,而不能充分反映食管重建的全貌,再生的食管组织与自身的食管组织结构和功能上有较大的差距。另有文献^[19]报道:壳聚糖为无副作用的天然高分子材料,其化学性质和生物性质与体组织相近,生物相容性好,无毒、无副作用,与人体不排斥,无免疫原性,易于与胶原蛋白交联,并且具有一定的抗感染作用,对创面愈合有一定作用,已被应用于临床烧伤整形外科,也有通过对壳聚糖进行冷冻干燥或真空干燥处理制成壳聚糖三维支架,已经被口腔外科创面修复所应用;也有被制成周围神经支架来修复神经。由此可见,壳聚糖是一种生物材料,适用于生物支架的应用^[20-22],应进一步研究他在食管替代中作为一种支架的尝试。

3 组织工程人工食管

最早是由美国麻省理工学院化学工程师Langer与波士顿麻省大学医院Vacanti^[1]提出Tissue Engineering概念,即应用组织工程学和生命科学的原理和方法来解释正常和病理的哺乳动物组织

器官的结构功能关系, 并且发展具有生物活性的人工替代物来恢复、维持或提高组织器官的功能. 食管组织工程细胞来源: 食管上皮细胞增殖较快, 获得的上皮细胞置于培养皿中, 仅需7 d 上皮细胞就可融合并覆盖整个培养皿表面. 这使得临床应用成为可能, 这样组织工程的方法, 再造组织与器官所用的各类细胞统称为种子细胞, 是组织工程的基本要素. 组织工程食管的种子细胞主要来源于自体. 同种异体及异种组织的细胞等, 只有获得足够数量并保持特定生物活性的种子细胞, 才能保证组织构建的成功, 相关研究表明, 上皮细胞间以及与无细胞支架间的相互作用是维持上皮细胞生长分化的重要因素. 其中整合素(integrin)表皮生长因子(EGF)、软化生长因子(TGF)等多种因子也对之有影响. Sato *et al*^[23]将人食管上皮细胞在胶原基质上培养, 然后一起植入无胸腺大鼠的背阔肌内, 16 d后可见有上皮细胞层生长, 并有新生血管形成, 之后他们又将人食管上皮细胞在PGA胶原复合体上培养8-12 d, 再制成管状物植入无胸腺大鼠背阔肌内, 28 d后形成与正常食管相类似的管状结构, 天狭窄腔内上皮细胞生长良好, 分层达15层, 具有基底膜形.

食管组织工程支架的选择: 目前多选用可降解材料, 分两类, 即天然高分子材料(即生物支架)和合成高分子材料^[24-26]. 组织工程食管天然生物支架方面的研究不多, 主要是借鉴了其他器官组织工程研究方法, 壳聚糖和胶原蛋白都是可以被机体降解吸收的天然生物活性材料, 具有良好的生物相容性和促进细胞再生性. 秦雄 *et al*^[27]把胶原蛋白和壳聚糖共混后经低温冷冻干燥形成海绵状膜, 既保持了胶原蛋白原有的多孔结构, 又克服了胶原蛋白的强度低, 吸收快的特点, 采用海绵状胶原蛋白壳聚糖膜作为支架材料, 接种食管上皮细胞后植入动物体内, 发现食管上皮细胞进一步分化为10层, 术后4 wk 胶原蛋白壳聚糖膜已被降解吸收, 进一步证明了海绵状胶原蛋白壳聚糖膜是组织工程构建可降解人工食管的优良基质材料, 另外, Badylak *et al*^[28]用猪小肠黏膜下组织(SIS)和膀胱黏膜下组织(UBS)两种细胞外基质(ECM)作为组织支架修补狗食管缺损. 但狭窄仍是一个主要问题. 另外组织工程用高分子材料支架主要应用聚乳酸(PGA), 聚乙醇酸(PLA), 二者共聚物(PLGA)等, 目前仍处于实验研究过程中. 组织工程化食管

目前尚未应用于临床, 进一步研究包括上皮细胞与肌细胞的同时种植及生成; 腺体及神经丛的再生问题; 减少瘢痕加快组织结构的修复与重塑等.

4 自体肺组织瓣

石文君 *et al*^[29]首创应用肺组织瓣替代气管缺损经过数年研究获得成功, 又提出肺组织瓣替代食管部分缺损的设想, 并进行了一系列的动物实验, 使得肺组织瓣应用于食管的缺损修补成为可能, 为进一步临床应用打下坚实的基础.

肺组织瓣的提出是一种大胆的设想, 是对传统手术的一种挑战, 使未来复杂的手术变得简单化了. 肺组织瓣制作简单, 采用游离所取肺叶, 就近原则, 结扎切断肺叶、段支气管, 勿损伤肺动、静脉, 注意保护支气管血管, 制成血运丰富的肺组织瓣. 在手术中观察肺组织瓣无缺血改变, 术后病理及电镜均证实这一点, 具有一定的抗感染能力, 术后8-10 wk, 食管缺损处实现了完全再上皮化. 根据胸内食管缺损部位, 可就近取材, 避免了开腹手术, 同时也避免了人工食管的排斥反映. 另外, 肺组织瓣有一定的延展性, 选取了不同的肺叶可制成长度不同的肺组织瓣. 总之, 肺组织瓣取材方便, 组织相容性好, 血运丰富, 抗感染能力强, 愈合能力好, 能够提供食管再生上皮化的良好环境, 减化手术的复杂性, 是一种可深入研究的食管替代组织.

赵俊刚 *et al*^[30]在实验中应用12只犬行肺组织瓣修补食管壁部分缺损长度40 mm, 环1/2-2/3管腔, 已取得成功. 食管缺损处有新生的黏膜上皮形成, 存活犬均能经口进食, 未见严重狭窄导致进食障碍, 进一步的研究^[31], 将肺组织内衬自扩性记忆合金支架, 发现金属支架对食管壁和肺组织瓣产生严重的损伤, 局部炎症是阻止食管黏膜爬行的主要原因, 导致了过多的疤痕和慢性溃疡, 不利于食管的替代. 刘军 *et al*^[32]在动物实验中再一次证实了肺组织瓣能为食管上皮细胞提供良好再生环境, 用以重建犬胸段食管具有可行性. 但金属支架对组织有损伤, 另有杨伟 *et al*^[33]报道, 利用肺组织瓣代替切除食管60 mm, 内衬硅胶管外包绕肺组织瓣, 上、下端食管进行吻合, 将肺组织瓣缝合成管状, 在犬的实验中获得成功, 但硅胶管支架仍然不是理想支架, 尚需排除或取出, 如能制成一种生物支架, 他能与食管组织有很好的生物相容性, 能适应正常食管的生理收缩和扩张; 同时具有一定的

■相关报道

智发朝 *et al*报道, 应用由猪主动脉经理化处理后制成生物型人工食管, 无生物活性, 符合国家药监局的可植入人体标准, 对30只实验犬进行食管替代, 结果发现组织相容性好, 质地柔软、有弹性、脱落不构成危险, 围手术期有效率为93.3%, 有良好的研究及开发应用前景. 石文君 *et al*首创应用肺组织瓣替代气管缺损经过数年研究获得成功, 又提出肺组织瓣替代食管部分缺损的设想.

■同行评价

本文内容有一定的临床与科研意义,为进一步研究提供了理论依据。

硬度能抵抗周围疤痕组织的收缩保持管腔的通畅,可被机体组织降解吸收,无需取出,相信效果会更加理想。

总之,在食管替代的研究中如何减轻疤痕增生、预防狭窄的发生仍是关键问题。目前,食管替代物能满足于食管上皮的再生,进一步地研究包括平滑肌及神经丛、腺体的再生^[34],蠕动功能的恢复,长段食管的重建等。相信随着研究地深入,最终一定能找到理想的食管替代物。

5 参考文献

- 1 Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science* 1993; 260: 920-926
- 2 Griffith LG, Naughton G. Tissue engineering--current challenges and expanding opportunities. *Science* 2002; 295: 1009-1014
- 3 Chen HC, Kuo YR, Hwang TL, Chen HH, Chang CH, Tang YB. Microvascular prefabricated free skin flaps for esophageal reconstruction in difficult patients. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 911-916
- 4 赵云平, 王如文, 蒋耀光, 龚太乾, 周景海, 谭群友. 颈阔肌皮瓣修复或重建颈部食管缺损术后并发症探讨. *中国胸心血管外科临床杂志* 2001; 8: 169-171
- 5 王如文, 蒋耀光, 龚太乾, 周景海, 赵云平, 马铮. 颈阔肌皮瓣修复颈部食管狭窄的研究. *第三军医大学学报* 2007; 29: 7-9
- 6 路学美, 张素华, 张世红, 沈玲. 颈阔肌皮瓣在颈段食管狭窄重建中的应用. *临床耳鼻咽喉科杂志* 2004; 18: 16-17
- 7 张旭, 王笑茹, 李汝泓, 胡建功, 侯继申, 周士杰. 应用骨膜肋间肌瓣行食管成形术. *中华胸心血管外科杂志* 2000; 16: 163-164
- 8 张旭, 王笑茹, 张朝满, 李汝弘, 侯继申, 薛景凤. 犬肋骨膜肌瓣食管成型术的应用解剖及实验研究. *中国临床解剖学杂志* 2000; 18: 254-256
- 9 Berman EF. The experimental replacement of portions of the esophagus by a plastic tube. *Ann Surg* 1952; 135: 337-343
- 10 杨华, 郗家驹, 赵雅娟, 薛世泉. 狗食管重建的病理观察. *吉林大学学报(医学版)* 1985; 11: 42-43
- 11 天津生物医学工程人工食管研制协作组. 人工食管制造及动物实验的研究. *中国生物医学工程学报* 1985; 4: 37-42
- 12 许迺文, 陈梦光, 郭继堂. 人工食管的实验研究. *中国生物医学工程学报* 1984; 3: 68-69
- 13 陈耀辉, 张大为, 黄国俊. 人工食管的实验研究. *中华胸心血管外科杂志* 1992; 8: 115-117
- 14 陆明, 肖音, 钱锋, 王振英, 李京城. 碳纤维人工食管用于牛羊的实验研究. *中国兽医学报* 1987; 7: 155-160
- 15 崔英子, 陈世霞. 硅橡胶人工食管研制. *中国生物医学工程学报* 1984; 3: 66-67
- 16 智发朝, 张兰军, 彭秀凡, 吴湘惠, 潘德寿, 万田莫, 刘思德, 张振书, 周殿元. 用生物型人工食管进行食管重

- 建的实验研究. *中华消化杂志* 2003; 23: 137-141
- 17 张兰军, 智发朝, 戎铁华, 彭秀凡, 温东东, 颜世强. 生物型人工食管的实验研究. *中华胃肠外科杂志* 2001; 4: 157-160
- 18 秦雄, 徐志飞, 史宏灿, 赵学维, 孙康, 高向阳. 生物材料复合人工食管的设计、制备与动物实验研究. *中华外科杂志* 2003; 41: 541-544
- 19 唐慧安, 芦小林, 王成兵, 安建平. 壳聚糖在医药学方面的研究进展. *天水师范学院学报* 2005; 25: 55-59
- 20 叶春婷, 黄耀熊, 邹海燕, 陈鸿辉, 彭燕豪. 聚乙烯醇-胶原凝胶研制及作为组织替代材料的生物相容性. *中国组织工程研究与临床康复* 2008; 12: 153-155
- 21 Huang YC, Huang YY, Huang CC, Liu HC. Manufacture of porous polymer nerve conduits through a lyophilizing and wire-heating process. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005; 74: 659-664
- 22 Freier T, Montenegro R, Shan Koh H, Shochet MS. Chitin-based tubes for tissue engineering in the nervous system. *Biomaterials* 2005; 26: 4624-4632
- 23 Sato M, Ando N, Ozawa S, Nagashima A, Kitajima M. A hybrid artificial esophagus using cultured human esophageal epithelial cells. *ASAIO J* 1993; 39: M554-M557
- 24 Sato M, Ando N, Ozawa S, Miki H, Kitajima M. An artificial esophagus consisting of cultured human esophageal epithelial cells, polyglycolic acid mesh, and collagen. *ASAIO J* 1994; 40: M389-M392
- 25 Hori Y, Nakamura T, Kimura D, Kaino K, Kurokawa Y, Satomi S, Shimizu Y. Effect of basic fibroblast growth factor on vascularization in esophagus tissue engineering. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 241-244
- 26 史宏灿, 徐志飞, 秦雄, 赵学维, 王文祖, 李毅. 生物材料人工气管的设计与动物实验研究. *第二军医大学学报* 2002; 23: 1142-1145
- 27 秦雄, 徐志飞, 史宏灿, 赵学维, 孙康, 高向阳. 组织工程构建人工食管的初步实验研究. *第二军医大学学报* 2002; 23: 1134-1137
- 28 Badylak S, Meurling S, Chen M, Spievack A, Simmons-Byrd A. Resorbable bioscaffold for esophageal repair in a dog model. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 1097-1103
- 29 石文君, 张苏宁, 杨伟, 赵俊刚, 赵洋, 刘军. 用肺组织瓣重建胸段气管的动物实验与临床应用. *中华外科杂志* 2003; 41: 218-221
- 30 赵俊刚, 石文君, 张苏宁, 韩云, 赵洋, 刘军. 自体肺组织瓣修补食管壁部分缺损的实验研究. *中华胸心血管外科杂志* 2003; 19: 166-168
- 31 赵俊刚, 张苏宁, 石文君, 韩云, 邓成飞. 犬自体肺组织瓣修补食管壁部分缺损的可行性. *中国组织工程研究与临床康复* 2007; 11: 15-17
- 32 刘军, 石文君, 张苏宁, 韩云, 赵俊刚. 犬自体肺组织瓣替代胸段食管部分缺损的实验研究. *中国修复重建外科杂志* 2006; 20: 507-510
- 33 杨伟, 石文君, 张苏宁, 韩云. 肺组织瓣替代食管的动物实验研究. *中国医科大学学报* 2002; 31: 7-9
- 34 秦雄, 徐志飞, 赵学维, 史宏灿, 周建华, 孙康, 高向阳. 可降解复合人工食管重建犬颈段食管的实验研究. *中国修复重建外科杂志* 2003; 17: 374-377

编辑 李军亮 电编 何基才