

## 综述

## 儿童食管支架的研究进展

胡涵博, 孙 锐

上海交通大学医学院附属新华医院小儿心内科, 上海 200092

**[摘要]** 良性食管狭窄是目前临床上常见的儿童食管疾病, 其常用的治疗方式为球囊扩张术。根据病变的复杂程度, 患儿往往需经历多次食管扩张术, 较为痛苦。食管支架因具有更加持久的支撑效果, 为治疗儿童食管狭窄提供了新的选择, 但诸如胸痛、再狭窄、支架移位等并发症却限制了其临床应用。该文对儿童食管支架的研究现状及临床应用进行了综述。

**[关键词]** 食管支架; 儿童; 良性食管狭窄

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.01.019 **[中图分类号]** R725.7 **[文献标志码]** A

## Research progress on esophageal stents for children

HU Han-bo, SUN Kun

Department of Pediatric Cardiology, Xinhua Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

**[Abstract]** Currently, benign esophageal stricture is a common clinical esophageal disease in children, and its common treatment is balloon dilatation. According to the complexity of the lesion, the child often suffers from multiple esophageal dilation. Besides, esophageal stent provides a new choice for the treatment of esophageal stricture in children because of the long-lasting support. However, the complications limit its clinical application, such as chest pain, restenosis, and stent displacement. This article reviewed the current research and clinical application of esophageal stents for children.

**[Key words]** esophageal stent; child; benign esophageal stricture

良性食管狭窄是目前临床上常见的儿童食管疾病, 主要包括食管外科术后吻合口狭窄、化学腐蚀性灼伤后狭窄及食管先天性狭窄等<sup>[1]</sup>; 其常见的临床治疗措施包括激素治疗、球囊扩张术、支架置入术和食管重建术<sup>[2]</sup>。糖皮质激素因其明显的不良反应及有限的疗效, 已较少单独用于患者治疗。食管重建术虽能重建食管, 有效缓解狭窄, 但手术创伤大, 常伴有较多的并发症, 且死亡率较高, 对患儿的生活质量影响较大。目前, 球囊扩张术是治疗儿童良性食管狭窄的主要选择。研究<sup>[3]</sup>显示, 该扩张术虽有明显的治疗效果, 但无法起到持续扩张的作用, 且扩张后再狭窄的概率也较大, 常需多次施行, 同时操作过程中患儿较为痛苦, 因此给患儿带来了较大的心理和生理负担。1983年, Frimberger<sup>[4]</sup>首次通过金属支架治疗食管狭窄获得成功, 为该类疾病的治疗提供了新的选择。随后, 食管支架逐渐应用于成人的临床治疗。但由于其存在较多的并发症如胸痛、再狭窄、出血、穿孔等, 限制了其在儿童食管疾病中的应用。本文就目前儿童食管支架的研究进展、临床应用进行综述。

## 1 材料

目前, 根据支架的材料可否降解, 临床上将其分为

4类: ①不可降解金属支架。②不可降解高分子多聚物支架。③生物可降解金属支架。④生物可降解高分子多聚物支架。其中, 生物可降解金属支架诸如铁、镁合金等主要运用于血管内, 未见其用于食管支架的报道, 故不在此展开。

## 1.1 不可降解金属支架

镍钛合金支架是目前临床上最常使用的金属支架。相较于传统的不锈钢支架, 其具有良好的形态记忆功能、较好的柔韧性及生物相容性。因其良好的金属性能, 镍钛合金支架能被压缩在4 mm以内的递送装置中用于支架置入。由于金属的异物性, 该支架长期植入易造成由于支架紧贴导致的食管组织增生, 其可与支架形成黏连, 导致支架难以取出<sup>[5]</sup>。因此, 临床上常采用部分覆膜、全覆膜以及在支架内重叠放置一个支架(stent-in-stent)等技术对该类支架进行优化<sup>[6]</sup>。同时, 由于金属支架良好的物理性能, 其可为患者提供长期的支撑效果, 有效缓解患者的吞咽困难, 但支架的置入也会引起较多的并发症, 包括胸痛、出血、穿孔、支架移位、再狭窄等<sup>[2]</sup>。

## 1.2 不可降解高分子多聚物支架

该类支架由聚酯塑料编织而成。相较于金属支架, 其优

**[作者简介]** 胡涵博 (1991—), 男, 博士生; 电子信箱: 1255829353@qq.com。

**[通信作者]** 孙 锐, 电子信箱: sunkun@xinhua.med.cn。

势在于组织炎症反应轻,可降低食管的再狭窄率;同时,该支架也需要被取出。而受限于材料本身,不可降解高分子多聚物支架无法像金属支架般被极度压缩,其递送装置的直径常需 12 mm,故时而需要在支架置入前对狭窄食管进行预扩张,以使递送装置顺利到达食管狭窄处;此外,由于长时间压缩易导致聚酯塑料支架形变、支撑力下降,故需在置入前将支架装载于递送装置。因此,相较于金属支架,其更易引起严重的胸痛以及由于支架贴壁不良导致的支架移位。

### 1.3 生物可降解高分子多聚物支架

1997 年, Fry 等<sup>[7]</sup>使用聚乳酸[poly(lactic acid), PLA]制作了一款自膨式螺旋形支架,并成功置入食管狭窄患者体内。2006 年, Tanaka 等<sup>[8]</sup>报道了一种新型 PLA 可降解支架,其为单丝成型机织,长度及直径可依据患者的食管病变情况而设计。该支架的径向强度(radial force, RF)为 117 gf (1 gf=0.009 8 N),相较于当时市面上普通的金属支架,其径向强度更具优势。但与聚酯塑料支架类似, PLA 支架易出现支架贴壁不良导致的支架移位。目前,尚无 PLA 材料支架应用于儿童的报道。

2005 年, Zilberman 等<sup>[9]</sup>设计的利用聚对二氧环己酮[poly(p-dioxanone), PPDO]丝线编制的支架问世。目前, PPDO 是一种临床热门的生物可降解材料,具有如下 4 个优势<sup>[10-11]</sup>: ①良好的物理机械强度,表面光滑,摩擦系数小。②生物相容性好,无机体异常反应,安全性高。③在体内可降解,约 3 个月开始逐步被机体吸收,最终产物为无毒、无害的二氧化碳和水。④易于加工成型。体外降解实验<sup>[12]</sup>证实, PPDO 的降解保留率较大,3 个月后的降解率仅为 23%,且不会随着过快的降解而丧失机械性能。有研究<sup>[13-15]</sup>显示,由于 PPDO 分子内部存在醚键,使得该分子链柔性较大,因此可制备成各种尺寸的单丝缝合线。同时,基于其强度大、摩擦系数小、保留率大等特点, PPDO 纤维是制作食管支架较为适合的材料之一。

## 2 临床应用

### 2.1 不可降解金属支架

镍钛合金自膨式食管支架(self-expandable esophageal metal stent, SEMS)是目前临床最常使用的金属支架。Zhang 等<sup>[16]</sup>曾将 SEMS 置入 8 名腐蚀性食管狭窄的患儿体内,安装后并于 1~4 周内取出。取出后,所有患儿的症状均得到了明显改善;术后长期随访结果亦显示,患儿的吞咽评分均提高至 0 级(临床上,常用吞咽评分来评价患者吞咽困难的严重程度<sup>[17]</sup>: 0 级为正常饮食,

1 级为不能咽下固体食物,2 级为可以咽下柔软的半固体食物,3 级为只能咽下流质食物,4 级为流质食物亦不能咽下)。Gugig 等<sup>[18]</sup>亦将 SEMS 置入 1 名因贲门失弛缓症行外科手术但术后复发的患儿体内,3 个月后取出,随访 2 年结果显示患儿狭窄未再复发。

### 2.2 不可降解高分子多聚物支架

Polyflex 自膨式食管支架(self-expandable esophageal polyflex stent, SEPS)是由聚丙烯纤维编织而成。相较于金属支架, SEPS 具有成本低、易于安装与取出、较好的生物相容性等优点。Broto 等<sup>[19]</sup>首次报道了将 SEPS 应用于 8 名儿童,患儿年龄为 6 个月~10 岁;其中,由碱烧伤引起狭窄的患儿 7 名,因食管闭锁术所致狭窄的患儿 1 名。该研究显示,5 名患儿各安装了 1 枚支架,于 20 日~4 个月不等的时间内取出,患儿症状完全缓解;其余患儿因支架移位等原因需二次安装,且支架移除后患儿症状均有所缓解,时间最长者已被随访至 19 个月。

### 2.3 生物可降解高分子多聚物支架

2007 年,唯一一种用于消化道的可降解支架(ELLA-CS 支架)于欧洲获批,以用于良性食管狭窄的治疗。该支架是由单根 PPDO 纤维编织而成,其设计的长度为 6.0~13.5 cm,中间骨干为圆柱形,两端呈裙边样。该支架具有放射通透性,故在支架的两端及中间均有金属标记物,以便于在 X 线下显现。自 ELLA-CS 支架问世以来,已用于治疗多种食管疾病,包括化学腐蚀性狭窄<sup>[20]</sup>、消化性食管炎<sup>[21]</sup>、吻合口狭窄<sup>[22]</sup>及失弛缓症<sup>[23]</sup>等。2009 年, Vandenplas 等<sup>[24]</sup>首次报道了将 ELLA-CS 支架置入 1 名因误服烧碱导致食管狭窄的 10 岁患儿。该研究显示,于受伤后第 6 周成功置入,患儿症状得到缓解;于支架降解后 3 个月内,患儿未发生再狭窄。为数不多的病例研究<sup>[24-25]</sup>均提示, ELLA-CS 支架对于缓解患儿吞咽困难起到了积极作用,但其伴发的胸痛、再狭窄、体内崩解、支架移位等并发症也不容忽视。

## 3 讨论与展望

目前,食管支架在儿童方面的应用较少,球囊扩张术仍是临床上主要的治疗手段<sup>[1]</sup>;但有限的研究均提示,食管支架可对儿童的良性食管狭窄起到良好的临床治疗效果。由于不可降解支架不但具有明显的异物性,还会对支架两端的食管产生剪切力及摩擦力,刺激食管壁引发炎症反应、纤维组织过度增生,并最终导致食管再狭窄,因此,该类支架不适合作为一种永久性的治疗手段。同时,有研究<sup>[26-28]</sup>

报道, 该类支架的使用可使患者产生严重的并发症如穿孔、出血等, 且并发症一旦发生则须手术将其取出, 因此上述缺陷也限制了不可降解支架在食管狭窄治疗中的应用。

基于食管支架研究的现状, 越来越多的研究聚焦于生物可降解支架。与常规的永久性支架相比较, 可降解支架在治疗良性食管狭窄上具有不可比拟的优势: ①该支架与体内的组织、细胞具有良好的生物相容性, 对局部组织刺激小, 炎症反应轻, 不易引发再狭窄。②随着支架的降解, 由支架置入引发的如胸痛、恶心等早期并发症将逐渐被缓解。③由于支架的可降解性及可吸收性, 即使发生支架错位、移位、脱落等严重并发症, 也不必施行手术进行移除。此外, 由于儿童生长发育的特性, 可降解支架也更适合用于治疗儿童良性食管狭窄。综合上述优点, 生物可降解食管支架可能是未来儿童食管支架的研究方向之一。

此外, 在食管支架的研究中也存在一些亟待解决的问题: ①移位是支架长期置入后最为常见的并发症之一, 其

发生率为 4% ~ 36%<sup>[29-30]</sup>。近年来, 围绕这一问题的探索成为了该领域的研究热点, 并依赖于研究人员的进一步优化。如采用支架两端膨大设计, 当支架主干处于食管狭窄段时, 支架膨大的两端处于食管正常部位, 其相对较大的直径与食管壁的贴合性则更加紧密, 以避免移位<sup>[31]</sup>。②支架置入后引起的炎症反应、内皮增生等易造成食管再狭窄, 而预防食管再狭窄则是临床研究中的另一挑战。目前, 药物涂层技术是应对这一挑战的主要研究方向, 其中包括涂层药物以及涂层载体的选择。例如, 基于良好的物理特性、稳定性、药物相容性、生物相容性, 以及合适的药物释放时间、剂量的控制性<sup>[32]</sup>, 高分子聚合物可作为药物涂层的优良载体, 且依赖于材料技术的不断发展, 该载体也将得到进一步的优化。总之, 随着科学的进步和技术的发展, 食管支架将在良性食管狭窄的治疗中有更加广泛的应用; 同时, 生物可降解支架也将因其具有的可降解性、生物相容性等优势在儿童食管疾病的治疗中有更好的应用前景。

## 参 考 文 献

- [1] Dall'Oglio L, Caldaro T, Foschia F, et al. Endoscopic management of esophageal stenosis in children: new and traditional treatments[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2016, 8(4): 212-219.
- [2] Siersema PD. Treatment options for esophageal strictures[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 5(3): 142-152.
- [3] Karaman I, Koç O, Karaman A, et al. Evaluation of 968 children with corrosive substance ingestion[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2015, 19(12): 714-718.
- [4] Frimberger E. Expanding spiral: a new type of prosthesis for the palliative treatment of malignant esophageal stenoses[J]. *Endoscopy*, 1983 (Suppl 1): 213-214.
- [5] van Boeckel PG, Siersema PD. Refractory esophageal strictures: what to do when dilation fails[J]. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2015, 13(1): 47-58.
- [6] DaVee T, Irani S, Leggett CL, et al. Stent-in-stent technique for removal of embedded partially covered self-expanding metal stents[J]. *Surg Endosc*, 2016, 30(6): 2332-2341.
- [7] Fry SW, Fleischer DE. Management of a refractory benign esophageal stricture with a new biodegradable stent[J]. *Gastrointest Endosc*, 1997, 45(2): 179-182.
- [8] Tanaka T, Takahashi M, Nitta N, et al. Newly developed biodegradable stents for benign gastrointestinal tract stenoses: a preliminary clinical trial[J]. *Digestion*, 2006, 74(3/4): 199-205.
- [9] Zilberman M, Nelson KD, Eberhart RC. Mechanical properties and *in vitro* degradation of bioresorbable fibers and expandable fiber-based stents[J]. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*, 2005, 74(2): 792-799.
- [10] Saito Y, Minami K, Kobayashi M, et al. New tubular bioabsorbable knitted airway stent: biocompatibility and mechanical strength[J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2002, 123(1): 161-167.
- [11] Basha J, Appasani S, Vaiphei K, et al. Biodegradable stents: truly biodegradable with good tissue harmony[J]. *Endoscopy*, 2013, 45(Suppl 2 UCTN): E116-E117.
- [12] 王一帆, 窦红静, 孙康, 等. 可降解血管支架的动态力学性能[J]. *上海交通大学学报*, 2010, 44(11): 1605-1609.
- [13] Kontio R, Ruuttila P, Lindroos L, et al. Biodegradable polydioxanone and poly(L/D)lactide implants: an experimental study on peri-implant tissue response[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2005, 34(7): 766-776.
- [14] Middleton JC, Tipton AJ. Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices[J]. *Biomaterials*, 2000, 21(23): 2335-2346.
- [15] Pedro RN, Hendlin K, Kriedberg C, et al. Wire-based ureteral stents: impact on tensile strength and compression[J]. *Urology*, 2007, 70(6): 1057-1059.
- [16] Zhang C, Zhou X, Yu L, et al. Endoscopic therapy in the treatment of caustic esophageal stricture: a retrospective case series study[J]. *Dig Endosc*, 2013, 25(5): 490-495.
- [17] Mellow MH, Pinkas H. Endoscopic laser therapy for malignancies affecting the esophagus and gastroesophageal junction. Analysis of technical and functional efficacy[J]. *Arch Intern Med*, 1985, 145(8): 1443-1446.
- [18] Gugig R, Muñoz Jurado G, Huang C, et al. Self-expandable metal stent placement in a child for treatment of achalasia after failed Heller myotomy[J]. *Endosc Int Open*, 2018, 6(1): E64-E66.
- [19] Broto J, Asensio M, Vernet JM. Results of a new technique in the treatment of severe esophageal stenosis in children: poliflex stents[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(2): 203-206.
- [20] van Boeckel PG, Vleggaar FP, Siersema PD. A comparison of temporary self-expanding plastic and biodegradable stents for refractory benign esophageal strictures[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(8): 653-659.
- [21] Dumoulin FL, Plassmann D. Tissue hyperplasia following placement of a biodegradable stent for a refractory esophageal stricture: treatment with argon plasma coagulation[J]. *Endoscopy*, 2012, 44 (Suppl 2 UCTN): E356-E357.
- [22] van Hooft JE, van Berge Henegouwen MI, Rauws EA, et al. Endoscopic treatment of benign anastomotic esophagogastric strictures with a biodegradable stent[J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 73(5): 1043-1047.
- [23] Hair CS, Devonshire DA. Severe hyperplastic tissue stenosis of a novel biodegradable esophageal stent and subsequent successful management with high-pressure balloon dilation[J]. *Endoscopy*, 2010, 42(Suppl 2): E132-E133.
- [24] Vandenplas Y, Hauser B, Devreker T, et al. A biodegradable esophageal stent in the treatment of a corrosive esophageal stenosis in a child[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49(2): 254-257.
- [25] Karakan T, Utku OG, Dorukoz O, et al. Biodegradable stents for caustic esophageal strictures: a new therapeutic approach[J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(3): 319-322.
- [26] Lange B, Kubiak R, Wessel LM, et al. Use of fully covered self-expandable metal stents for benign esophageal disorders in children[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2015, 25(4): 335-341.
- [27] Manfredi MA, Jennings RW, Anjum MW, et al. Externally removable stents in the treatment of benign recalcitrant strictures and esophageal perforations in pediatric patients with esophageal atresia[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 80(2): 246-252.
- [28] Zhang J, Ren L, Huo J, et al. The use of retrievable fully covered self-expanding metal stent in refractory postoperative restenosis of benign esophageal stricture in children[J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(11): 2235-2240.
- [29] Vleggaar FP, Siersema PD. Expandable stents for malignant esophageal disease[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2011, 21(3): 377-388.
- [30] Schoppmann SF, Langer FB, Prager G, et al. Outcome and complications of long-term self-expanding esophageal stenting[J]. *Dis Esophagus*, 2013, 26(2): 154-158.
- [31] 颜波, 施瑞华, 冯亚东, 等. 新型可降解食管支架动物实验研究[J]. *介入放射学杂志*, 2016, 25(2): 155-159.
- [32] Parker T, Davé V, Falotico R. Polymers for drug eluting stents[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(36): 3978-3988.

[收稿日期] 2018-10-15

[本文编辑] 邢宇洋

