

中华医学会系列杂志

ISSN 1007-5232
CN 32-1463/R

中华消化内镜杂志[®]

ZHONGHUA XIAOHUA NEIJING ZAZHI

2025年3月 第42卷 第3期

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

Volume 42 Number 3
March 2025

ISSN 1007-5232



9 771007 523250



中华消化内镜杂志[®]

CHINESE JOURNAL OF DIGESTIVE ENDOSCOPY

月刊 1996年8月改刊 第42卷 第3期 2025年3月20日出版



微信: xhnxw



新浪微博

主管

中国科学技术协会

主办

中华医学会
100710, 北京市东四西大街42号

编辑

中华消化内镜杂志编辑委员会
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831, 83478997
传真: (025)83472821
Email: xhnj@xhnj.com
http://www.zhshnjzz.com
http://www.medjournals.cn

总编辑

张澍田

编辑部主任

唐涌进

出版

《中华医学杂志》社有限责任公司
100710, 北京市东四西大街42号
电话(传真): (010)51322059
Email: office@cmaph.org

广告发布登记号

广登32010000093号

印刷

江苏省地质测绘大队

发行

范围: 公开
国内: 南京报刊发行局
国外: 中国国际图书贸易集团
有限公司
(北京399信箱, 100048)
代号 M4676

订购

全国各地邮政局
邮发代号 28-105

邮购

中华消化内镜杂志编辑部
210003, 南京市紫竹林3号
电话: (025)83472831
Email: xhnj@xhnj.com

定价

每期25.00元, 全年300.00元

中国标准连续出版物号

ISSN 1007-5232

CN 32-1463/R

2025年版版权归中华医学会所有

未经授权, 不得转载、摘编本刊文章, 不得使用本刊的版式设计

除非特别声明, 本刊刊出的所有文章不代表中华医学会和本刊编委会的观点

本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换

目次

专家论坛

- 《内窥镜远程诊疗信息系统技术要求》团体标准解读 169
吴晓芬 陈晔 郑云碑 孙会会 陈莹 许树长
《中国消化内镜再处理专家共识(2024, 重庆)》解读 173
廖盛涛 梅浙川

菁英论坛

- 肝外胆管解剖与胆结石关系的研究进展 178
曹政 李俊

论著

- 基于5G网络的便携式消化内镜检查远程会诊应用研究 185
徐超 邹文斌 张婷 赵九龙 沈慧 黄念 廖专
上消化道高风险患者智能随访系统的开发与验证 190
邓梅 吕国恩 史聪慧 李佳 吴练练 刘军 于红刚
儿童磁控胶囊内镜检查前祛泡剂的应用研究 197
高洁霞 冯玉灵 顾竹珺 程伟伟 汪星 刘海峰
内镜切除治疗直肠小神经内分泌肿瘤垂直切缘不充分的
危险因素研究 202
刘简宁 甘丽虹 刘鹏 刘辉 张凯歌 奉琦 么玲 黄根 方念
重复超声内镜引导细针穿刺抽吸术的临床价值 207
高军 许新彦 马瑞光 马苗森 李真 钟宁
结直肠息肉切除术后患者复查情况及影响因素研究 212
杨婷 李佳 吴练练 史聪慧 刘军 于红刚
结直肠腺瘤切除后患者的内镜随访研究 217
张爽 李晨昉 叶云 周磊 丰艳 段娟娟 张伟锋
胆囊息肉对结直肠息肉提示价值的相关性研究 223
张庆林 郑雯 殷刚刚 谭雪娇 骆苗苗 石梦珍 陈卫刚
内镜下多环套扎治疗难治性胃食管反流病合并食管裂孔疝的
临床初探(含视频) 229
贾雪 赵颖 李鸿睿 樊帅帅 刘冠兰 胡志光 胡海清

短篇论著

- 分段式经口内镜食管下括约肌切开术治疗贲门失弛缓症的临床疗效初探 236
薛成俊 田野 严丽军 朱国琴

病例报道

- 超声内镜引导下小肠结肠吻合术治疗恶性肠梗阻1例(含视频) 241
颜鹏 周林 倪牧含 张松 王雷

综 述

- 胆管药物洗脱支架的研究进展 243
陈平平 秦文昊 胡冰
- 结直肠内镜黏膜下剥离术中黏膜下纤维化应对措施的研究进展 248
徐林宁 李锐

读者·作者·编者

- 《中华消化内镜杂志》2025年可直接使用英文缩写的常用词汇 228

- 插页目次 222

本刊稿约见第42卷第1期第82页

本期责任编辑 周昊

本刊编辑部工作人员联系方式

唐涌进, Email: tang@xhnj.com

周昊, Email: zhou@xhnj.com

顾文景, Email: gwj@xhnj.com

本刊投稿方式

登录《中华消化内镜杂志》官方网站 <http://www.zhxnjzz.com> 进行在线投稿。

朱悦, Email: zhuyue@xhnj.com

钱程, Email: qian@xhnj.com

许文立, Email: xwl@xhnj.com



唐涌进



周昊



顾文景



朱悦



钱程



许文立

(扫码添加编辑企业微信)

胆管药物洗脱支架的研究进展

陈平平 秦文昊 胡冰

海军军医大学附属东方肝胆外科医院消化内科, 上海 200438

通信作者: 胡冰, Email: drhubing@aliyun.com

【提要】 胆管狭窄是各种因素导致的胆管管腔变窄或结构改变, 造成正常胆汁流动受阻。目前内镜逆行胰胆管造形术后放置胆管支架是治疗胆管狭窄主要手段之一, 但传统胆管支架术后再阻塞率较高。为满足临床需求, 胆管药物洗脱支架根据狭窄原因, 设计和开发各种药物涂层, 延长支架的通畅时间。本文就胆管药物洗脱支架的分类进行了讨论, 在此基础上, 提出胆管药物洗脱支架的未来发展趋势。

【关键词】 支架; 胆管狭窄; 药物洗脱支架; 综述

Research advances in biliary drug-eluting stents

Chen Pingping, Qin Wenhao, Hu Bing

Department of Gastroenterology, Eastern Hepatobiliary Surgical Hospital, Naval Medical University, Shanghai 200438, China

Corresponding author: Hu Bing, Email: drhubing@aliyun.com

胆管狭窄是指术中胆管损伤、肿瘤、炎症和胆石癍痕等因素导致的胆管管腔变窄或结构改变, 造成正常胆汁流动受阻, 进而引起消化异常、肝脏胆汁淤积和肝功能损害, 长期慢性胆汁淤积会导致胆汁性肝硬化^[1]。胆管狭窄根据病变性质可分为良性胆管狭窄和恶性胆管狭窄。良性胆管狭窄主要由医源性损伤或胆管良性疾病引起, 而恶性胆管狭窄的病因则包括胆管恶性肿瘤、胰腺癌及转移性肿瘤等^[2]。及时有效地解除胆管梗阻是治疗胆管狭窄的首要目标, 部分胆管炎症引起的良性狭窄, 如 IgG4 相关胆管炎, 可通过口服激素等药物自行缓解, 但绝大部分胆管狭窄需要内镜治疗甚至外科手术干预^[3]。内镜逆行胰胆管造形术 (endoscopic retrograde cannulation of the pancreatic, ERCP) 是一种有效的治疗方法, 且具有手术创伤小、定位准确、患者术后恢复快、住院时间短等优点, 已被广泛应用于胆管狭窄的临床治疗^[4,5]。ERCP 术后通常需要置入胆管支架。目前临床广泛应用的胆管支架由不可降解的塑料或金属制成, 用于恢复胆汁的单向流动, 并在胆管阻塞或受限时帮助重塑管腔^[6]。然而, 长期的异物刺激可能引发胆管炎症和感染, 进而导致胆泥和生物膜的形成, 肿瘤的内向生长也会加剧支架堵塞的风险^[7,8], 极大影响了支架使用周期和患者

预后, 常需多次内镜下取出或更换支架, 增加了胰腺炎等术后并发症的发生。

在医用植入物领域, 以减少生物材料相关感染和局部炎症反应为目的的抗菌涂层已在如输尿管支架、矫形外科植入物和心脏起搏器等植入物上广泛应用^[9], 但目前在胆管支架领域报道较少。前期已经有团队通过支架载药的方式来延长留置胆管支架的通畅时间, 并且取得一定进展^[10]。在恶性胆管狭窄的治疗中, 局部应用化疗药物直接作用在肿瘤环境中形成最大药物浓度能抑制肿瘤过度生长, 同时减少与全身暴露和非靶器官毒性相关的不良反应^[11-12]。对于良性胆管狭窄, 局部使用类固醇类药物抑制上皮和纤维细胞增殖展现出良好的疗效^[13]。然而, 当前这一研究方向仍缺乏系统性的总结^[14]。本文将对胆管药物洗脱支架的研究进展进行全面综述。

一、胆管药物洗脱支架研究现状

1. 抗微生物药物洗脱支架

常规胆管支架在植入后易引起胆管细菌感染及生物膜形成^[8], 且胆管支架植入会使 Oddis 括约肌功能丧失, 胆管压力降低, 十二指肠内细菌容易反流至胆管, 从而引起胆管感染和细菌附着, 导致支架阻塞^[15-16]。胆管支架的通畅时

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240409-00006

收稿日期 2024-04-09 本文编辑 许文立

引用本文: 陈平平, 秦文昊, 胡冰. 胆管药物洗脱支架的研究进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2025, 42(3): 243-248. DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20240409-00006.



间与其内部的细菌粘附和形成生物膜密切相关,许多研究团队提出支架载药方案来抑制胆管支架的细菌感染^[17-18]。目前,抗微生物药物洗脱支架主要分为两大类,一类是装载抗菌剂,另一类是抗细菌粘附支架材料。

药物洗脱支架的抗菌剂包括无机抗菌剂、有机抗菌剂、天然抗菌剂三种。无机抗菌剂主要为具有广谱杀菌作用且毒性较低的银离子,其中银纳米颗粒凭借优良的抗菌、消炎效果已经广泛用于防治医疗植入物感染^[8]。1992 年有研究团队首次提出使用银作为抗菌活性物质包裹聚氨酯胆管支架能显著降低粘附菌的数目^[19]。自此,胆管支架领域的研究者开始以银离子为主要成分与其他材料结合组成抗菌支架涂层。例如,有一种银纳米颗粒涂层胆管支架在猪细菌性胆管炎中成功抑制细菌(主要是大肠杆菌)粘附,抑制支架置入引起的炎症和细菌(大肠杆菌)反应^[20-21]。Lee 等^[22]还开发了一种银颗粒结合有机硅聚合物涂层的金属支架,该支架不仅能够有效抑制胆泥和生物膜的形成,还能够显著缓解支架相关的胆管及上皮下组织的炎症反应。当前,有研究团队已将季磷酸酯、季铵盐、三氯生、抗生素类等高效的有机杀菌剂装载于胆管药物洗脱支架中^[23]。Obermeier 等^[9]研发出一种以可吸收的聚乳酸药物载体为基础的新型抗菌剂,这种抗菌剂包含辛替尼、庆大霉素或三氯生等活性物质,可以被用来预防 ERCP 后发生的胆管炎。尽管有机抗菌剂的抗菌性较好,但它们不能直接混合到材料颗粒中或涂覆在膜上,因此难以实现大规模工业化生产^[8]。

由于化学合成的有机抗菌剂可能存在潜在的毒性风险和副作用,一些研究团队已开始将目光转向无毒无害的天然抗菌材料^[24]。大多天然抗菌材料毒性低、安全性好、不良反应少。例如,已经证实壳聚糖、纤维素等改性物质对细菌有较好的抑制作用^[25]。有一种用于胆管支架的壳聚糖涂层聚乙烯管,通过将壳聚糖沉积在氧化聚乙烯管的内表面上,制备壳聚糖涂层胆管支架,可获得良好的生物相容性、亲水性和抗微生物能力,在进行 24 h 胆汁灌注和磷酸盐缓冲盐水实验测试后,结果表明,与常规胆管支架相比,壳聚糖涂层胆管支架展示了更强的抑菌效果^[26]。然而,仅依靠壳聚糖涂层的抗菌和抗菌粘附功能,仍无法满足胆管支架的实际需求。为此,一些研究团队提出了新的思路,通过对壳聚糖进行季铵化、磺化等化学改性,以增强其抗菌性能,从而提高支架的抗菌效果和长效性^[26]。总而言之,天然抗菌材料在未来有一定的开发潜能,能为支架抗菌提供更多材料选择。

目前,支架搭载抗菌剂被广泛认为是一种非常有效的抗菌和抗生物膜方法,然而,这些载体试剂通常存在细胞毒性和侵入性的问题,并且往往缺乏良好的生物相容性,这使得它们在实际应用中面临一定的挑战。其次,被杀灭的细菌会附着到支架上,从而影响支架的抗菌性,也会导致胆汁在支架中的流速变化^[8]。相对于负载抗菌药物的支架,以支架表面结构为载体,通过物理效应实现对细菌的抑制,破坏其细胞膜完整性,或许是抗菌支架的发展趋势。已有文献报道,由细菌与支架材料接触所致的感染过程大致经历 4 个阶段:(1)细菌的粘附和增殖;(2)细菌的聚集和积聚形

成多层细胞膜;(3)细胞膜成熟;(4)游离细菌和毒素的向外释放^[27]。生物膜的形成主要依赖于细菌对支架的粘附,粘附后的细菌会在支架表面增殖并分泌胞外聚合物。这些聚合物不仅帮助细菌在支架表面固定,还提供了保护屏障,使细菌能抵抗抗菌剂的杀伤,从而导致抗生物膜的治疗难度大大增加。阻止微生物在支架上的粘附是一种有效的抗菌策略。虽然这种支架不能直接杀死微生物,但通过从根本上抑制微生物的粘附,能够有效减少微生物与支架表面的接触,从而提高胆管支架抗菌、抗生物膜的能力。目前,国内外学者已经开发出一种新型的抗微生物黏附材料,主要通过对接支架材料进行亲水性或疏水性改性,或者通过物理改性来增强其抗菌性能。例如,研究人员在微米或纳米尺度上调节支架表面的粗糙度,或者引入低表面能官能团,这些改性方法能够显著减少微生物与支架表面的粘附^[8]。但由于涂层耐久性较差,极易破裂,致使其抗菌作用不能持续,且易再次阻塞,与常规支架比较,通畅时间并没有明显延长^[28],还需进一步研究改善该种涂层材料的耐用性。

2. 抗肿瘤药物洗脱支架

全身化疗是不能手术切除的胆管癌患者常用的姑息治疗方式^[29],例如吉西他滨与顺铂联用^[30]。药物洗脱支架通过局部应用化疗药物直接作用在肿瘤环境中,对无法切除或转移性胆管癌有一定疗效^[10,13]。

目前,国内外已经设计和开发了多种用于肝外胆管癌治疗的胆管药物洗脱支架。第一代紫杉醇涂层金属支架(metallic stent covered paclitaxel-incorporated membrane, MSCPM-I),实验验证了其安全性^[31-32]。但 MSCPM-I 的膜是单层聚氨酯,可在水解、氧化以及与体内胆汁流动连续接触后被生物降解^[33-35]。然而,临床试验结果表明,第一代紫杉醇涂层金属支架在通畅时间方面并未显著优于传统支架。基于此,研究人员对第一代紫杉醇涂层金属支架进行了进一步优化和升级,第二代紫杉醇涂层金属支架(MSCPM-II)的膜是两层聚四氟乙烯组成,这种膜对胆汁酸具有抗性,因此可以有效防止生物降解载药涂层^[36]。MSCPM-I 和 MSCPM-II 的药物渗透深度较浅,仅在胆管黏膜层产生组织学变化,未能有效扩展至更深层组织中发挥药物作用。新研发的第三代紫杉醇涂层金属支架在原有基础上加入了己酸钠作为渗透促进剂,旨在提高支架上洗脱的紫杉醇在癌组织中的渗透性,从而增强局部抗肿瘤效果^[37]。但是 Mohan 等^[38]的研究表明,使用紫杉醇洗脱金属支架治疗的患者与普通金属支架患者在总生存期、支架通畅性和并发症方面的临床结果相似,主要原因可能是紫杉醇单药对肝外胆管癌的治疗效果较为有限。因此,Xiao 等^[10]提出双药局部化疗载药方案,采用混合电纺技术设计并制备了一种新型吉西他滨和顺铂双载药胆管支架。该支架通过初期以吉西他滨为主导药物释放,确保早期强效治疗;而顺铂则通过后期补偿性释放,维持长期的抗肿瘤效果,从而实现双药协同抗肿瘤作用。在体内外实验中双载药物支架的效果明显优于单载药物支架,能有效抑制体外胆管肿瘤细胞和小鼠荷瘤模型的肿瘤生长。Yun 等^[30]提出

大部分可持续药物释放支架置入在病变部位附近只有一小部分药物能到达病变的实际靶点。因此,该团队开发了一种聚合多前体药物纳米颗粒支架,通过胆管肿瘤特征表达 CD44 细胞表面受体与载药聚合物纳米颗粒特异性结合产生高度特异性的靶向作用。聚合多前体药物纳米颗粒支架与普通药物洗脱支架相比,显示出明显优越的胆管肿瘤治疗能力。综上所述,目前临床试验中药物洗脱抗肿瘤支架并未展现出明显的有效性,分析其原因,首先可能是搭载的抗肿瘤药物比较单一,对胆管肿瘤并不敏感,需要开发或者扩充搭载药物范围;其次是长期药物释放的浓度以及药物渗透范围有待提高。未来发展的药物洗脱支架有可能作为一种治疗平台,根据不同肿瘤分型搭载不同抗肿瘤药物,实现个体化治疗。

3. 抑制增殖药物洗脱支架

目前,通过搭载抗肿瘤药物抑制胆管肿瘤内向生长,已成为国内外研究的热点。然而,研究表明,活检的支架梗阻组织样本中有 44% 为向内生长的非恶性组织,这提示非恶性上皮增生也是导致支架梗阻的一个重要原因^[39]。其次,良性胆管狭窄一般由胆管损伤或良性胆管疾病引起,目前,采用非降解塑料和金属支架治疗良性胆管狭窄的效果仍不理想。其主要原因可能在于支架置入后扩张引发了胆管粘膜的撕裂,进而导致胆管炎症反应,促进成纤维细胞增殖和巨噬细胞聚集,导致胶原过度合成和沉积,同时多肽生长因子的合成和分泌也会加剧这些过程,从而影响治疗效果^[40-41]。因此,通过抑制胆管上皮细胞增殖、减轻胆管内炎症反应,也是今后药物支架研究的方向之一。丝裂霉素 C 属于抗生素类化疗药物,具有抑制 RNA 合成,抑制成纤维细胞及上皮细胞增殖的作用^[42]。胡冰教授团队以丝裂霉素 C 和聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)为载药载体,构建了一种具有药物包覆性的胆管支架,旨在应用于治疗良性胆管狭窄^[43]。甾体激素有抗炎及抗纤维化作用,可抑制肌成纤维细胞增殖,减轻血管壁纤维化。激素类药物治疗其他消化道狭窄已取得较好疗效,对克罗恩病继发结肠狭窄患者,联合应用激素类药物可以减少再扩张的手术次数^[40]。已有报道口服泼尼松龙、曲安奈德注射液和聚乙醇酸片联合曲安奈德注射液可以预防食管内镜切开后狭窄的发生^[44]。因此,有研究团队开发了类固醇药物涂层支架(FCSEMS),并发现该支架能够安全且有效地降低胆管纤维化的程度。通过类固醇药物的局部释放,抑制炎症反应和成纤维细胞增殖,从而减缓胆管的纤维化进程,改善支架的长期通畅性^[11]。但其机制还有待进一步研究。因此,抑制增殖的药物涂层支架是治疗良性胆管狭窄的理想方法,也是今后药物涂层支架研究的发展方向。

4. 溶石药物洗脱支架

内镜下取石是治疗胆管结石的常规手段,但仍有 10%~20% 的胆管结石难以清除^[45]。临时塑料胆管支架植入术是治疗顽固性胆管结石的方法之一,其机制可能与支架和结石间的摩擦有关^[46]。乙二胺四乙酸(EDTA)作为一种强效的钙螯合剂,可经胆管灌注直接溶解胆管色素结石^[47]。胆

酸钠是一种能溶解胆固醇结石的药物,已被证实可以通过胆管输注来溶解胆管结石^[48]。但目前对支架联合化学溶石剂治疗效果的研究较少。有研究团队研发出一种新型的溶石剂治疗胆管结石,其表面包覆着 EDTA 和胆酸钠膜,随着膜的降解逐渐释放药物,其中 50% 的 EDTA 和胆酸钠支架可最大限度的减轻结石重量^[49]。该团队继续开展活体猪模型相关研究,发现此类支架治疗胆管结石具有较高的安全性和有效性^[50]。但有研究团队发现支架表面载药涂层易脱落,影响支架的溶石作用,进而研发了一种新型的自膨式金属支架。相对于塑料支架,自膨式金属支架具有如下优势,首先,自膨式金属支架具有较大的内径,从而提高了引流效率,降低支架堵塞的概率;其次,由于镍钛合金支架具有自膨胀性及柔韧性,这使其表面与结石有较大的接触面积,增加了与结石的摩擦力,加快结石崩解,有利于后期胆管清理。总的来说,研究团队认为自膨式金属支架比塑料支架更能保持胆汁流动通畅,并能崩解胆总管结石^[12]。值得注意的是,该研究在接受溶石药物涂层支架的实验组中发现支架内胆泥相对较少,因此推测这种支架除了溶石之外,也可以减少胆泥形成^[50]。然而,这种新型支架用于临床实践,还存在挑战。首先,目前仍没有较好的体外模型来模拟人类胆管的生理特征,猪胆汁的胆汁酸成分与人胆汁存在差异,实验都是基于猪模型获得数据,无法评估在人体内的溶石有效性,虽然 50% 的 EDTA 和胆酸钠支架具有较好的溶石能力,但是在研究结束时,结石并没有被完全溶解^[49]。这也为溶石支架的实际应用带来了限制,需要更为规范的临床前实验来证实溶石支架的作用。

二、胆管药物洗脱支架的未来发展方向

1. 开发新型可搭载化疗药物

目前有很多食品药品监督管理局已批准的化疗药物和联合治疗方案可用于胆管肿瘤的常规化疗,给予胆管药物洗脱支架更多的药物选择。但现状是大量药物并未在药物洗脱支架上开发应用,载药效果均有待考证。如果要推进临床化疗药物与胆管载药支架联用的进程,首先要解决的载药传递系统的创新,需要广泛兼容各类化疗药物,并且能够组合搭载的载药传递系统。其次我们需要构建经济、可复制以及能准确反映人体胆管特性的动物模型用于载药支架的验证^[51]。

2. 多功能复合涂层支架

针对多种因素造成胆管支架再次狭窄,Tian 等^[52]设计并制备了一系列三层胆管载药支架膜,该三层支架膜是由一个聚乳酸层加载紫杉醇、一个中间聚乳酸隔离层和一个搭载氧氟沙星的聚乳酸层组成。三层膜内装载化疗药物和抗生素,可用于抑制肿瘤和微生物,并且能通过聚乳酸层控制药物释放,最终提高恶性胆管狭窄的治疗效果。此研究为三层复合支架材料的研发奠定理论基础,突出三层膜支架具有远期通畅率高、治疗效果好等优点,对多功能复合涂层胆管支架未来发展具有重要意义。

3. 生物可降解药物洗脱支架

良性胆管狭窄的患者迫切需要一种可生物降解支架。

由于良性胆管狭窄的患者预期寿命长,并且难治性良性胆管狭窄的患者需要重复手术,增加了医疗成本,给患者带来了极大的不便^[41]。术后再取出支架也会损害胆管,而且置入塑料支架也会引起与胆总管结石相关的急性胆管炎^[53]。上述问题说明使用不可降解的塑料和金属支架治疗良性胆管狭窄存在缺陷。理想的胆管支架应该在完成使命后自动降解,所以生物可降解支架会成为未来支架研究的重点,使用性能更好的可生物降解支架将为胆管狭窄提供革命性的治疗技术^[3]。

4. 生物工程胆管支架

目前,针对冠脉及外周血管支架置入后血栓,国内外相关团队发现采用组织工程内皮化支架可有效减少术后血栓的发生^[54]。在胆管支架方面,Boyer等^[55]探索了一种生物工程方法,使用含有干细胞的材料通过3D打印合成胆管支架,目的是防止生物膜形成和支架阻塞。他们首先以人骨髓间充质干细胞(hMSCs)为种子细胞,采用聚己内酯(PCL)和聚乳酸-羟基乙酸(PLGA)两种高分子材料制备双层支架材料,然后分别移植到18头猪体内,观察其修复胆管的效果。在此项动物实验中,所有实验动物均未发现胆管狭窄和胆汁淤积的迹象,并且在6个月内,细胞种子支架对胆管损伤的修复效果优于空白PCL/PLGA支架^[56]。总体来说,组织工程所制备胆管支架已经初步具有开发的潜力。然而,它仍然处于非常早期的阶段,其长期的安全性和有效性仍然有待观察。生物合成的活体胆管支架为理想胆管支架的开发开拓了新方向。

5. 3D打印胆管支架

3D打印作为一种新兴的医疗技术,能够以较低的成本迅速地制造出个性化的医疗用品^[56]。胆管支架的发展与应用一直是未被探讨的课题。聚乙烯醇,是一种水溶性聚合物,它的长丝使用熔融沉积建模技术处理后展示出良好的3D打印能力,该技术可以在打印后交联形成稳定的3D水凝胶。在3D打印交联过程中形成的分子复合物,能够结合生物分子、药物以及感兴趣的细胞。有研究报道,通过交联-聚乙烯醇3D打印技术与胶原注射成型相结合,所创建胆管支架支持人胎盘干细胞和胆管细胞的置入^[57]。利用3D打印技术构建的胆管支架,可通过计算机对不同组分的含量进行精准调控,有望得到生物相容性好、功能独特、耐久性好的胆管支架。此外,在此基础上,利用3D打印技术还能构建个体化的药物涂层支架,推动胆管肿瘤个体化治疗的发展。

三、综述与前瞻

目前,常规胆管支架主要分为金属支架和非可降解塑料支架。然而,这些常规胆管支架在术后常面临较高的再阻塞率问题。针对此情况,各研究团队已经开展多种药物洗脱支架的研发以满足临床需求。但是,目前胆管洗脱支架的研制还处在起步阶段,需要不断的资金投入用于新的载药药物,新的可降解材料以及支架结构设计,还有新的制备工艺等的研发,来推动胆管载药支架转化应用。本文对胆管药物洗脱支架的不同类型进行详细讨论,并分别探讨

其在抗菌、抗肿瘤、抑制上皮细胞与成纤维细胞增殖,以及溶解顽固结石等方面的应用与效果。在此基础上,提出胆管载药支架的未来发展趋势,包括新型药物负载、可降解胆管支架、多功能复合涂层、组织工程支架、3D打印技术等。

随着技术的不断革新,我们期待药物涂层支架具更良好的靶向药物输送性能,能够快速恢复受损胆管的功能,并且不同功能药物涂层可以极大地延长支架的使用寿命。在此基础上,我们也列举一些胆管载药支架未来的发展方向。我们期待未来能为病人提供个性化的胆管载药支架。同时我们也期望上述研究成果能为胆管支架的设计提供新的思路和方向,吸引更多研究团队加入胆管载药支架的研究,共同提高胆管支架的性能。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Peter J. Bazira. Anatomy of the gallbladder and bile ducts [J]. *Surgery (Oxford)*, 2023, 41(6): 319-324. DOI: 10.1016/j.mpsur.2023.02.025.
- [2] Kapoor BS, Mauri G, Lorenz JM. Management of biliary strictures: state-of-the-art review[J]. *Radiology*, 2018, 289(3): 590-603. DOI: 10.1148/radiol.2018172424.
- [3] Song G, Zhao HQ, Liu Q, et al. A review on biodegradable biliary stents: materials and future trends[J]. *Bioact Mater*, 2022, 17:488-495. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2022.01.017.
- [4] Duan F, Cui L, Bai Y, et al. Comparison of efficacy and complications of endoscopic and percutaneous biliary drainage in malignant obstructive jaundice: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Imaging*, 2017, 17(1):27. DOI: 10.1186/s40644-017-0129-1.
- [5] 中华医学会消化内镜学分会ERCP学组. 内镜下逆行胆胰管造影术(ERCP)诊治指南(2010版)[J]. *中国继续医学教育*, 2010, 02(6):1-20. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9308.2010.06.002.
- [6] Choudhury S, Asthana S, Homer-Vanniasinkam S, et al. Emerging trends in biliary stents: a materials and manufacturing perspective[J]. *Biomater Sci*, 2022, 10(14): 3716-3729. DOI: 10.1039/d2bm00234e.
- [7] Kim JH. Endoscopic stent placement in the palliation of malignant biliary obstruction[J]. *Clin Endosc*, 2011, 44(2): 76-86. DOI: 10.5946/ce.2011.44.2.76.
- [8] Wu T, Yang Y, Su H, et al. Recent developments in antibacterial or antibiofilm compound coating for biliary stents [J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2022, 219: 112837. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2022.112837.
- [9] Obermeier A, Würstle S, Tübel J, et al. Novel antimicrobial coatings based on polylactide for plastic biliary stents to prevent post-endoscopic retrograde cholangiography cholangitis[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2019, 74(7): 1911-1920. DOI: 10.1093/jac/dkz128.
- [10] Huang C, Cai XB, Guo LL, et al. Drug-eluting fully covered self-expanding metal stent for dissolution of bile duct stones in vitro[J]. *World J Gastroenterol*, 2019, 25(26):3370-3379. DOI: 10.3748/wjg.v25.i26.3370.
- [11] Xiao JB, Weng JY, Hu YY, et al. Feasibility and efficacy evaluation of metallic biliary stents eluting gemcitabine and cisplatin for extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(31): 4589-4606. DOI: 10.3748/wjg.v26.i31.4589.

- [12] Suk KT, Kim JW, Kim HS, et al. Human application of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane for malignant biliary obstruction: multicenter pilot study[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(4): 798-803. DOI: 10.1016/j.gie.2007.05.037.
- [13] Jang SI, Fang S, Nahm JH, et al. Preclinical evaluation of endoscopic placement of a steroid-eluting metal stent in an in vivo porcine benign biliary stricture model[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 8864. DOI: 10.1038/s41598-022-12957-0.
- [14] Shatzel J, Kim J, Sampath K, et al. Drug eluting biliary stents to decrease stent failure rates: a review of the literature[J]. *World J Gastrointest Endosc*, 2016, 8(2): 77-85. DOI: 10.4253/wjge.v8.i2.77.
- [15] Kim KY, Han J, Kim HG, et al. Late complications and stone recurrence rates after bile duct stone removal by endoscopic sphincterotomy and large balloon dilation are similar to those after endoscopic sphincterotomy alone[J]. *Clin Endosc*, 2013, 46(6):637-642. DOI: 10.5946/ce.2013.46.6.637.
- [16] Zhao S, Wang J, Ge J, et al. Implantation of covered self-expandable metal stent in the common bile duct for the treatment of choledochoduodenal fistula[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(4): 383-384. DOI: 10.1097/MCG.000000000000016.
- [17] Maayan M, Mani KA, Yaakov N, et al. Fluorine-free superhydrophobic coating with antibiofilm properties based on pickering emulsion templating[J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2021, 13(31):37693-37703. DOI: 10.1021/acsami.1c10125.
- [18] Kim YS, Kim JS, Cho HS, et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats[J]. *Inhal Toxicol*, 2008, 20(6):575-583. DOI: 10.1080/08958370701874663.
- [19] Leung JW, Lau GT, Sung JJ, et al. Decreased bacterial adherence to silver-coated stent material: an in vitro study[J]. *Gastrointest Endosc*, 1992, 38(3): 338-340. DOI: 10.1016/s0016-5107(92)70428-3.
- [20] Wen W, Ma LM, He W, et al. Silver-nanoparticle-coated biliary stent inhibits bacterial adhesion in bacterial cholangitis in swine[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2016, 15(1):87-92. DOI: 10.1016/s1499-3872(15)60410-6.
- [21] Park Y, Won DS, Bae GH, et al. Silver Nanofunctionalized stent after radiofrequency ablation suppresses tissue hyperplasia and bacterial growth[J]. *Pharmaceutics*, 2022, 14(2):412. DOI: 10.3390/pharmaceutics14020412.
- [22] Lee TH, Jang BS, Jung MK, et al. Fabrication of a silver particle-integrated silicone polymer-covered metal stent against sludge and biofilm formation and stent-induced tissue inflammation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35446. DOI: 10.1038/srep35446.
- [23] 刘文静, 李超婧, 戚晓升, 等. 抗菌型胆道支架的研究进展[J]. *中国医疗器械杂志*, 2021, 45(2): 183-187, 204. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104.2021.02.013.
- [24] Zhang H, Qiu T, Bai Y, et al. Enhanced antibacterial activity of lysozyme loaded quaternary ammonium chitosan nanoparticles functionalized with cellulose nanocrystals[J]. *Int J Biol Macromol*, 2021, 191: 71-78. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.09.027.
- [25] Peng Y, Zhou H, Wu Y, et al. A new strategy to construct cellulose-chitosan films supporting Ag/Ag₂O/ZnO heterostructures for high photocatalytic and antibacterial performance[J]. *J Colloid Interface Sci*, 2022, 609: 188-199. DOI: 10.1016/j.jcis.2021.11.155.
- [26] Lin CH, Lin JC, Chen CY, et al. Feasibility evaluation of chitosan coatings on polyethylene tubing for biliary stent applications[J]. *Journal of Applied Polymer Science*, 2005, 97(3): 893-902.
- [27] Kreve S, Reis A. Bacterial adhesion to biomaterials: what regulates this attachment? A review[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2021, 57:85-96. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.05.003.
- [28] Pisello F, Geraci G, Li Volsi F, et al. Permanent stenting in "unextractable" common bile duct stones in high risk patients. A prospective randomized study comparing two different stents [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2008, 393(6): 857-863. DOI: 10.1007/s00423-008-0388-1.
- [29] Banales JM, Cardinale V, Carpino G, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA)[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(5): 261-280. DOI: 10.1038/nrgastro.2016.51.
- [30] Yun D, Kim HO, Son HY, et al. Stent containing CD44-targeting polymeric prodrug nanoparticles that release paclitaxel and gemcitabine in a time interval-controlled manner for synergistic human biliary cancer therapy[J]. *J Mater Chem B*, 2017, 5(31): 6317-6324. DOI: 10.1039/c7tb00356k.
- [31] Lee SS, Shin JH, Han JM, et al. Histologic influence of paclitaxel-eluting covered metallic stents in a canine biliary model[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(6): 1140-1147. DOI: 10.1016/j.gie.2008.08.005.
- [32] Jang SI, Kim JH, You JW, et al. Efficacy of a metallic stent covered with a paclitaxel-incorporated membrane versus a covered metal stent for malignant biliary obstruction: a prospective comparative study[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(3): 865-871. DOI: 10.1007/s10620-012-2472-1.
- [33] Lee DK. Drug-eluting stent in malignant biliary obstruction[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(5): 628-632. DOI: 10.1007/s00534-009-0135-1.
- [34] Hausegger KA, Thurnher S, Bodendörfer G, et al. Treatment of malignant biliary obstruction with polyurethane-covered wallstents[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1998, 170(2): 403-408. DOI: 10.2214/ajr.170.2.9456954.
- [35] Khan I, Smith N, Jones E, et al. Analysis and evaluation of a biomedical polycarbonate urethane tested in an in vitro study and an ovine arthroplasty model. Part II: in vivo investigation [J]. *Biomaterials*, 2005, 26(6): 633-643. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2004.02.064.
- [36] Jang SI, Lee KT, Choi JS, et al. Efficacy of a paclitaxel-eluting biliary metal stent with sodium caprate in malignant biliary obstruction: a prospective randomized comparative study[J]. *Endoscopy*, 2019, 51(9):843-851. DOI: 10.1055/a-0754-5763.
- [37] Jeong D, Lee DH, Lee DK, et al. Nonvascular drug-eluting stent coated with sodium caprate-incorporated polyurethane for the efficient penetration of paclitaxel into tumor tissue[J]. *J Biomater Appl*, 2015, 29(8): 1133-1144. DOI: 10.1177/0885328214552712.
- [38] Mohan BP, Canakis A, Khan SR, et al. Drug eluting versus covered metal stents in malignant biliary strictures-is there a clinical benefit?: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55(3): 271-277. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001377.
- [39] Loew BJ, Howell DA, Sanders MK, et al. Comparative performance of uncoated, self-expanding metal biliary stents of different designs in 2 diameters: final results of an international multicenter, randomized, controlled trial[J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 70(3): 445-453. DOI: 10.1016/j.gie.2008.11.018.

- [40] Wolfram D, Tzankov A, Püzl P, et al. Hypertrophic scars and keloids—a review of their pathophysiology, risk factors, and therapeutic management[J]. *Dermatol Surg*, 2009, 35(2): 171-181. DOI: 10.1111/j.1524-4725.2008.34406.x.
- [41] Coté GA, Slivka A, Tarnasky P, et al. Effect of covered metallic stents compared with plastic stents on benign biliary stricture resolution: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(12): 1250-1257. DOI: 10.1001/jama.2016.2619.
- [42] Szabó D, Kovács D, Endrész V, et al. Antifibrotic effect of mitomycin-C on human vocal cord fibroblasts[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(7):E255-E262. DOI: 10.1002/lary.27657.
- [43] 肖宏生, 张明明, 胡冰. 丝裂霉素 C 涂层胆道支架的制作[J]. *第二军医大学学报*, 2012, 33(11): 1245-1248. DOI: 10.3724/SP.J.1008.2012.01245.
- [44] Sakaguchi Y, Tsuji Y, Shinozaki T, et al. Steroid injection and polyglycolic acid shielding to prevent stricture after esophageal endoscopic submucosal dissection: a retrospective comparative analysis (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2020, 92(6):1176-1186.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2020.04.070.
- [45] Hochberger J, Tex S, Maiss J, et al. Management of difficult common bile duct stones[J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2003, 13(4):623-634. DOI: 10.1016/s1052-5157(03)00102-8.
- [46] Horiuchi A, Nakayama Y, Kajiyama M, et al. Biliary stenting in the management of large or multiple common bile duct stones[J]. *Gastrointest Endosc*, 2010, 71(7): 1200-1203. e2. DOI: 10.1016/j.gie.2009.12.055.
- [47] Lin XZ, Lin CY, Chang TT, et al. Choledocholithiasis treated by ethylenediaminetetraacetic acid infusion through an endoscopic nasobiliary catheter[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 1992, 7(3): 335-338. DOI: 10.1111/j. 1440-1746.1992.tb00991.x.
- [48] Sohrabi A, Max MH, Hershey CD. Cholate sodium infusion for retained common bile duct stones[J]. *Arch Surg*, 1979, 114(10): 1169-1172. DOI: 10.1001/archsurg.1979.01370340075013.
- [49] Cai XB, Zhang WX, Wan XJ, et al. The effect of a novel drug-eluting plastic stent on biliary stone dissolution in an ex vivo bile perfusion model[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(1): 156-162. DOI: 10.1016/j.gie.2013.09.013.
- [50] Cai XB, Zhang WX, Zhang RL, et al. Safety and efficacy of a novel plastic stent coated with stone-dissolving agents for the treatment of biliary stones in a porcine model[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(5):457-461. DOI: 10.1055/s-0034-1390772.
- [51] Bang B, Jeong S, Lee DH, et al. The biodegradability of covering materials for metallic stents in a bile flow phantom[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(4): 1056-1063. DOI: 10.1007/s10620-011-1958-6.
- [52] Tian L, Lu Z, Lei L, et al. Preparation, characterization and primary evaluation of trilayered biliary stent films for anti-cholangiocarcinoma and anti-biofilm formation[J]. *Int J Pharm*, 2021, 606: 120869. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120869.
- [53] Sohn SH, Park JH, Kim KH, et al. Complications and management of forgotten long-term biliary stents[J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(4): 622-628. DOI: 10.3748/wjg.v23.i4.622.
- [54] Tsukada J, Mela P, Jinzaki M, et al. Development of in vitro endothelialised stents—review[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2022, 18(1):179-197. DOI: 10.1007/s12015-021-10238-3.
- [55] Boyer CJ, Bektor M, Samant H, et al. 3D printing for bio-synthetic biliary stents[J]. *Bioengineering (Basel)*, 2019, 6(1):16. DOI: 10.3390/bioengineering6010016.
- [56] Zong C, Wang M, Yang F, et al. A novel therapy strategy for bile duct repair using tissue engineering technique: PCL/PLGA bilayered scaffold with hMSCs[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(4):966-976. DOI: 10.1002/term.1996.
- [57] Boyer CJ, Ballard DH, Weisman JA, et al. Three-dimensional printing antimicrobial and radiopaque constructs[J]. *3D Print Addit Manuf*, 2018, 5(1):29-35. DOI: 10.1089/3dp.2017.0099.

HD-580

镜之所及 芯之所向



4K 4K显示	4-LED	SFI Spatial Focused Imaging	VIST Versatile Intelligent Staining Technology
Water Jet 辅助送水	One Step Connection 一键连接		

光电染色优化



SFI-1



SFI-2



SFI-3



VIST-1



VIST-2



VIST-3

一次性使用成像导管

规格型号	导管直径	器械通道直径	有效工作长度	最大视场角
CDS22001	2.9±0.2 mm	≥1.0mm	2200 mm	120°
CDS11001	3.7±0.2 mm	≥1.8 mm		

成像控制器

BS-W-100



器械通道直径
≥1.0mm



四向转角



器械通道直径
≥1.8mm



手术诊疗
提供成像

② 即用即抛弃，
无需清洗消毒

广告

苏械广审(文) 250226-24752号
苏械注准 20212061554 苏械注准 20212061309
南微医学科技股份有限公司生产 Version:CY-240815
禁忌内容或注意事项详见说明书 仅限专业医疗人员使用

400 025 3000
全国服务热线
www.micro-tech.com.cn

南微医学科技股份有限公司
南京高新开发区高科三路10号
025 5874 4269
info@micro-tech.com.cn