

文章编号: 1004-7220(2022)03-0504-06

新型可降解肠道吻合支架的建模仿真与实验研究

张成, 胡钟欣, 李君一, 周权, 张文燕, 宋成利, 毛琳

(上海理工大学 医疗器械与食品学院, 现代微创医疗器械及技术教育部工程研究中心, 上海 200093)

摘要: **目的** 设计一款新型可降解肠道吻合支架, 探究肠道组织在加压吻合时施压距离与吻合口生物力学性能之间的关系, 为肠道组织的加压吻合提供新思路与方法。 **方法** 设计一款用于肠道组织的加压吻合支架, 建立肠道组织加压吻合的有限元模型, 并探究支架施压面距离(2、1.6、1.2、0.8 mm)与组织应力之间的关系; 通过撕脱力与爆破压测试, 分析肠道组织在不同施压距离下的吻合效果。 **结果** 当施压距离为1.2 mm时, 肠道吻合口的生物力学性能最佳, 其最大抗拉强度达到0.77 MPa; 组织的撕脱力和爆破压分别为(25.80±1.82) N和(12.30±0.26) kPa; 当组织被压缩至原有厚度的60%时, 肠道吻合效果最好。 **结论** 本文设计的可降解肠道支架可成功实现对肠道组织的加压吻合, 为新型可降解加压吻合器械的开发和应用提供理论参考。

关键词: 可降解镁合金; 肠道支架; 加压吻合; 结构设计

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2022.04.019

Simulation and Experimental Study on a Novel Biodegradable Intestinal Anastomosis Stent

ZHANG Cheng, HU Zhongxin, LI Junyi, ZHOU Quan, ZHANG Wenyan, SONG Chengli, MAO Lin

(Shanghai Institute for Minimally Invasive Therapy, School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China)

Abstract: **Objective** To design a novel biodegradable intestinal anastomosis stent and explore the relationship between pressure distance and biomechanical properties of the anastomosis, so as to provide new ideas and methods for compression anastomosis of intestinal tissues. **Methods** A compression anastomosis stent was designed for reconstruction of intestinal tissues, and the finite element model of compression anastomosis of intestinal tissues was established to investigate the relationship between pressurized distance (2, 1.6, 1.2, 0.8 mm) and tissue stress of the stent. The anastomosis effect of intestinal tissue under different pressurized distances was analyzed by the test of tear-off force and burst pressure. **Results** Biomechanical properties of the intestinal anastomosis were the best when the pressurized distance was 1.2 mm, and its maximum tensile strength reached 0.77 MPa. The tear-off force and burst pressure of tissues were (25.80±1.82) N and (12.30±0.26) kPa, respectively. The optimal intestinal anastomosis was achieved when tissues were compressed to 60% of the original thickness. **Conclusions** The biodegradable intestinal stent designed in this study can successfully achieve compression anastomosis of intestinal tissues, which provides theoretical references for the development and application of novel biodegradable compression anastomosis devices.

Key words: biodegradable magnesium; intestinal stent; compression anastomosis; structure design

收稿日期: 2021-07-09; 修回日期: 2021-09-12

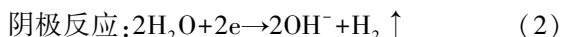
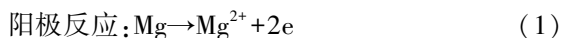
基金项目: 国家自然科学基金项目(51735003, 51901137)

通信作者: 毛琳, 副教授, 硕士生导师, E-mail: linmao@usst.edu.cn

结直肠癌是人类常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均位于恶性肿瘤前列^[1]。现阶段根治结直肠癌最有效的治疗方法是通过手术将癌变肠段切除,再将残余肠段进行吻合,以保证其结构的连续性,并恢复肠组织的生理功能。组织吻合作为肠道功能重建的关键,其吻合方式在一定程度上直接影响手术完成的质量和患者术后恢复的效果。

加压吻合技术是继针线缝合术、吻合器吻合术后的第3代吻合技术,其通过吻合环向待吻合组织施加压力,使环内组织相互挤压而萎缩坏死,最终实现组织的连接。Slessor等^[2]研究表明,吻合器的应用可以极大程度提高手术效率,但吻合钉大多由不可降解的钛钉制成,吻合后长期存在于组织,易产生排异和炎症反应。Ravitch等^[3]使用Murphy扣完成了肠道组织的吻合,但吻合口处发生组织缺血和坏死,且存在吻合环不能成功排出体外的风险,增加了手术的不确定性。

为解决现有加压吻合环面临的问题和潜在的手术风险,本文设计的肠道加压吻合支架选用可降解镁合金(Mg-Nd-Zn-Zr)材料。作为一种革命性的生物医用金属材料,镁合金具有良好的生物可降解性、生物相容性和机械性能,植入人体后在体液的作用下逐渐降解,其降解产物可被人体吸收或通过新陈代谢排出体外,对人体和周围组织没有明显的不利影响,可以有效避免由异物残留引起的后期炎症反应等副作用^[4-6]。镁合金在含有Cl⁻的电解质如血液和人体体液中的腐蚀过程遵循如下电化学反应式^[7-9]:



在这个过程中会形成腐蚀产物: $\text{Mg}^{2+} + 2\text{OH}^- \rightarrow \text{Mg}(\text{OH})_2 \downarrow$ (3)

$\text{Mg}(\text{OH})_2$ 腐蚀层受到Cl⁻的侵蚀,生成易溶解的 MgCl_2 ,从而促进镁合金的腐蚀:



由于生物组织在一定的压力作用下可逐步实现组织的融合连接,本文设计了一种新型的加压式可降解镁合金(Mg-Nd-Zn-Zr)肠道吻合支架。通过有限元建模和力学仿真,探究该镁合金支架的施压距离对肠道吻合口力学性能的影响,并通过离体组织吻合实验对仿真结果进行验证。待组织完成结

构重建后,肠道支架降解消失,最终实现连续、无异物残留的组织吻合。

1 材料与方法

1.1 吻合支架的结构设计

本文设计了一款新型生物可降解镁合金(Mg-Nd-Zn-Zr)肠道吻合支架,该吻合支架包括组织固定外环和连接内环两部分,二者轴心位于同一轴线上,并可在轴向上进行相对移动。使用组织固定外环分别将两肠道组织进行固定,随后将连接内环依次插入组织固定外环,并将内环两侧的吻合槽与外环内侧的吻合键连接锁定,进而实现两肠管的加压吻合(见图1)。

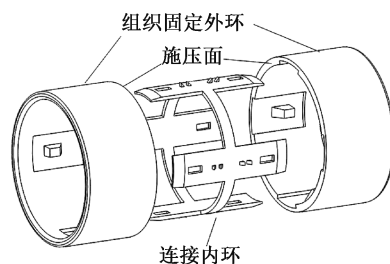


图1 新型可降解肠道吻合支架的结构设计

Fig. 1 Structure design of the novel biodegradable intestinal anastomosis stent

1.2 有限元模型与材料特性

人体的大肠组织外径约为40 mm,厚度范围为0.7~1.6 mm^[10]。因此,在建立大肠模型时,设置肠壁厚度为1 mm,吻合支架的组织固定外环外径为38 mm,壁厚为2 mm,连接内环的外径为32 mm,厚度为1 mm。由于该支架吻合模型呈现明显的对称性,为提高计算效率,选用1/2模型进行模拟仿真^[11]。在SolidWorks 2020中完成肠道组织和吻合支架的模型构建,然后导入HyperMesh 19.1中进行网格划分,最终划分出39 000个六面体网格[见图2(a)]。

本文选用的可降解支架模型材料为镁合金Mg-2.5Nd-0.2Zn-0.4Zr(wt.%)^[12]。其弹性模量为42 GPa,泊松比为0.35,密度为1.8 kg/mm³,屈服强度为180 MPa,抗拉强度为300 MPa^[13]。肠道组织的弹性模量为5.18 MPa,采用超弹性Mooney-Rivlin模型与Yeoh模型进行仿真,系数分别为 $C_{10} = 0.085 \text{ MPa}$, $C_{01} = 0.0565 \text{ MPa}$, $C_{10} = 0.088 \text{ MPa}$, $C_{20} = 3.092 \text{ MPa}$, $C_{30} = 2.871 \text{ MPa}$ ^[14]。

1.3 边界条件与载荷

本文使用 ANSYS 19.2 分析吻合支架的拉伸力学性能。吻合支架通过对肠组织的加压来完成组织吻合,首先需要确定吻合支架对组织的挤压距离。仿真中设置模型径向位移和周向位移为 0,保留轴向位移。将肠道表面与支架表面间定义为滑动摩擦,摩擦因数为 0.1。组织固定外环对肠组织持续施加等大反向的压力,直至肠组

织上的应力达到其强度极限,施压方向如图2(b)中红色箭头所示,记录此时吻合支架产生的轴向位移作为其施压距离,该条件下组织产生的应力为支架吻合后组织上的预紧力。该组实验模拟的是施加轴向位移对组织进行拉伸后,支架吻合部位的应力分布情况,分析在该情况下吻合口是否有足够的力学性能,位移如图 2(c)中绿色箭头所示。

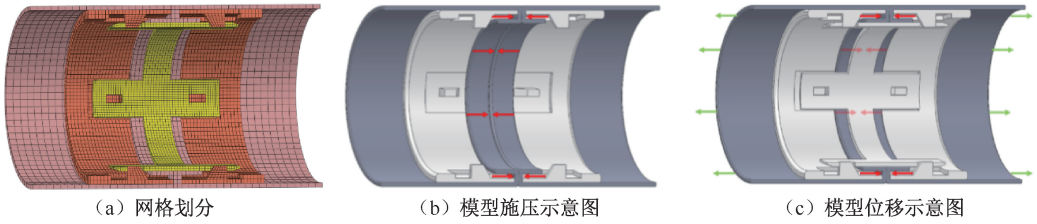


图 2 支架加压吻合有限元模型

Fig.2 Finite element model of compression anastomosis (a) Meshing, (b) Diagram of applied pressure on the model, (c) Diagram of applied displacement on the model

1.4 组织吻合实验

为验证有限元仿真的结果,加工总施压距离分别为 0、0.4、0.8、1.2 mm 的 4 种尺寸的吻合支架,用于进行离体组织吻合实验。从屠宰场获得家猪新鲜结直肠组织,清洗肠内排泄物后,置入磷酸缓冲盐溶液(PBS)中 4℃ 冰箱保存,实验在取材后 2 h 内完成。

开始实验前,将新鲜的猪结直肠组织用 0.9% 生理盐水洗净并切成小段。实验过程如下:将组织固定外环塞入待吻合肠道,并预留一段肠道组织沿支架施压面折入环内;将连接内环一侧插入已经套好肠道的组织固定外环,另一段肠道组织以同等方

式进行操作,连接内环移动至预设施压距离后,吻合槽与吻合键连接锁定,待吻合组织在机械压力的作用下紧密对合,从而完成肠道组织的加压吻合[见图 3(a)、(b)]。

1.5 吻合口强度测试实验

为研究支架施压距离对肠道吻合口生物力学性能的影响,对加压吻合后的肠道组织分别进行撕脱力与爆破压测试,每组测试重复 3 次,结果取平均值。在撕脱力测试中,将待测试组织一端固定,另一端与数显式拉力计(精度 0.25%,0~0.2 MPa)相连,匀速转动拉力计拉伸肠道[见图 3(c)]。拉伸过程中的拉力峰值为吻合口的撕脱力,其大小反



图 3 吻合口强度测试

Fig.3 Strength test of anastomotic stoma (a) Schematic diagram of tissue anastomosis, (b) Compressed intestinal tissue after anastomosis, (c) Tensile strength test, (d) Burst pressure test

映了吻合口的连接强度。

在爆破压测试中,使用压力传感器(精度0.5%,量程0~100 kPa)进行数值测量。测试时,将吻合后的肠组织一端用止血钳进行密封,另一端匀速缓慢地将水注入待测试肠管内,直至肠管破裂[见图3(d)]。注水过程中,压力测试计记录的峰值为吻合口的爆破压,其大小反映了吻合后肠道的密封程度。

2 结果与分析

2.1 有限元力学分析

本文对肠道组织的加压吻合过程进行仿真模拟,组织的单侧施压距离与组织的应力变化关系如图4所示。测试结果表明,肠道组织在未被破坏的情况下,其所能承受的最大压强为1.4 MPa。加压吻合实验中,组织固定外环对肠道组织的单侧施压距离选用0、0.2、0.4、0.6 mm,故两侧组织固定外环提供的总施压距离分别为0、0.4、0.8、1.2 mm;施压后的组织厚度分别为2、1.6、1.2、0.8 mm;肠道产生的应力分别是0、0.073、0.65、1.39 MPa。由此可见,组织产生的应力随着施压距离的增大而增加。

对肠道两侧施加位移载荷后,可以得出以下结论:①施压后组织厚度为0.8 mm时,肠管组织所受

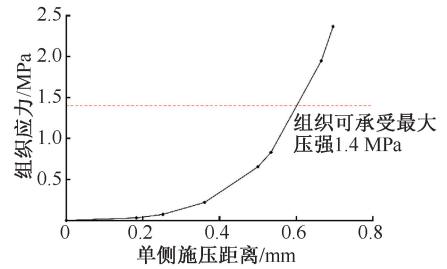


图4 施压距离-组织应力曲线

Fig.4 Compressive displacement-tissue stress curve

的最大拉应力为1.33 MPa[见图5(a)],两端肠管接触面位置的单侧反作用力为70.18 N;②施压后组织厚度为1.2 mm时,肠管组织所受最大拉应力为0.77 MPa[见图5(b)],两端肠管接触面位置的单侧反作用力为38.26 N;③施压后组织厚度为1.6 mm时,肠道组织所受的最大拉应力为0.63 MPa[见图5(c)],两端肠管接触面位置的单侧反作用力为16.46 N;④施压后的组织厚度为2 mm时,肠道组织所受最大拉应力为0 MPa,两端肠管接触面位置的单侧反作用力为0 N。肠道的抗拉强度为0.87 MPa^[15],总结上述4组仿真,当组织被压缩到0.8 mm时,最大应力出现在施压面外侧边缘处且超过了肠道组织的抗拉强度,因此,肠道吻合失效;当组织分别被压缩到1.2、1.6 mm时,产生的最大应力低于肠道的抗拉强度,此时肠道吻合有效,且

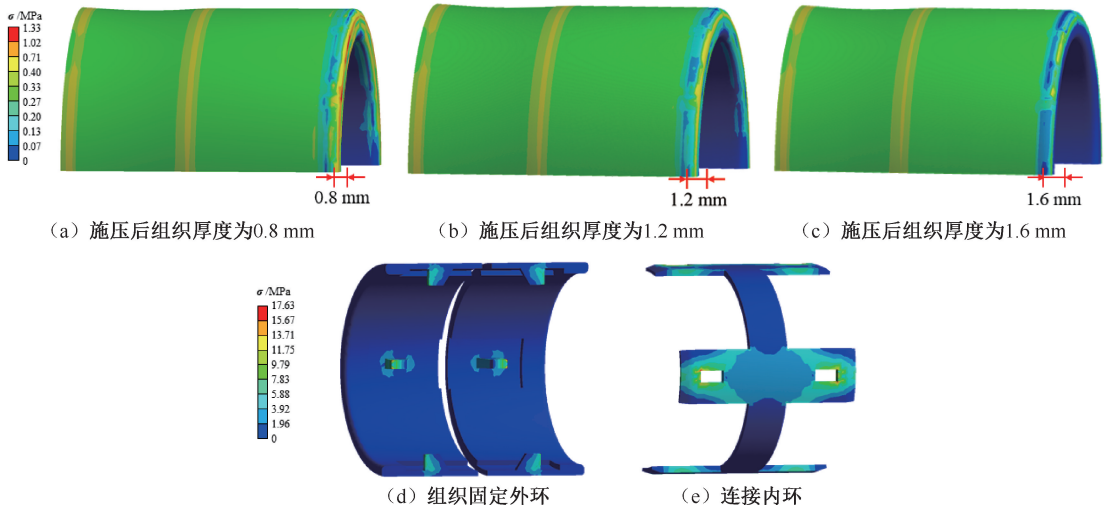


图5 厚度为1 mm 肠组织在不同施压距离下的应力分布与支架应力分布

Fig.5 Stress distributions on tissues with 1 mm-thickness at different compressive displacements and stress distributions of the stent (a) Tissue thickness was 0.8 mm, (b) Tissue thickness was 1.2 mm, (c) Tissue thickness was 1.6 mm, (d) Outer rings for tissue fixation, (e) Inner ring for tissue connection

肠道被压缩到 1.2 mm 时吻合口力学性能最好;施压后组织厚度为 2 mm 时,支架无法对肠管施加压力,故不能对组织实现有效的加压吻合。

选择施压后厚度为 1.2 mm 的组织,对吻合槽与吻合键的接触面施加 38.26 N 轴向作用力,再对肠管两侧施加位移后,组织固定外环上的最大应力为 17.63 MPa[见图 5(d)],而连接内环上的最大应力为 16.21 MPa[见图 5(e)]。此时,支架所受的最大拉应力远低于材料的强度极限。因此,肠道吻合口具有最佳的力学性能时,吻合支架的力学性能同样满足材料本身的强度要求,说明支架结构设计的合理性与实际操作的可行性。

2.2 吻合口强度测试

由图 6 所示肠道吻合后的撕脱力与爆破压测试结果可知:当施压后组织厚度为 0.8 mm 时,肠道的撕脱力为 (23.93 ± 1.36) N,爆破压为 (11.42 ± 0.79) kPa;当施压后组织厚度为 1.2 mm 时,肠道的撕脱力为 (25.80 ± 1.82) N,爆破压为 (12.30 ± 0.26) kPa;当施压后组织厚度为 1.6 mm 时,肠道的撕脱力为 (17.80 ± 1.56) N,爆破压为 (12.00 ± 1.35) kPa;当施压后组织厚度为 2 mm 时,肠道的撕脱力为 (14.43 ± 1.69) N,爆破压为 (12.39 ± 1.22) kPa。而对正常肠道组织(对照组)进行撕脱力和爆破压测试,结果分别为 (48.70 ± 1.07) N 和 (24.59 ± 1.50) kPa。研究表明,当吻合后肠道的力学性能达到正常肠道的力学性能的 50% 时,即可认为吻合有效^[16]。4 组肠道完成吻合后,肠管的爆破压数值相近,且均超过了对照组的 50%,表明支架对肠道进行有效的吻合。同时,肠道撕脱力一开始随着施压后组织厚度的减小而增大,在厚度达到 1.2 mm 后,肠道撕脱力达到正常肠道的 50%,吻合开始有效;当厚度减小至 0.8 mm 后,吻合口的力学性能反而变差,撕脱力开始减小。通过配对样本 *t* 检验对撕脱力与爆破压进行统计学分析,撕脱力结果显示,组织厚度压缩至 1.2 mm 时,其与对照组 ($P=0.001$)、1.6 mm 组 ($P=0.0379$) 和 2.0 mm 组 ($P=0.0118$) 均具有显著性差异;爆破压结果显示,1.2 mm 组仅与对照组存在显著性差异 ($P=0.006$),与其他实验组间均差异无统计学意义。本文认为,加压吻合效果与施加压力呈非线性关系。

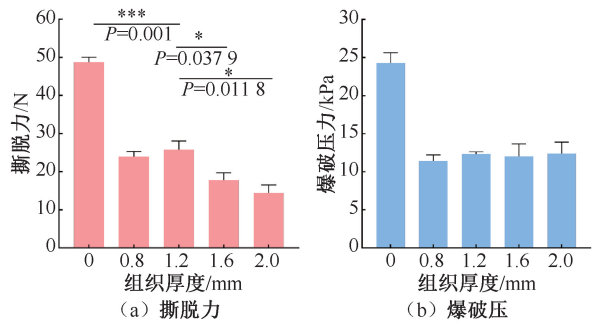


图 6 施压后肠道吻合口力学性能

Fig.6 Mechanical properties of intestinal anastomosis after compression (a) Tear-off force, (b) Burst pressure

3 讨论

组织的加压吻合有着悠久的历史,其基本原理是通过施加一定的压力使组织进行缓慢的切割愈合,吻合口是由所压榨的局部组织坏死形成。科研工作者对组织的加压吻合进行了一系列的研究,Nudelman 等^[17]动物实验结果显示,使用加压吻合环对上消化道和下胃肠道进行吻合后,会形成一条均匀的吻合痕,且未出现吻合口狭窄或渗漏的现象。Li 等^[18]研究表明,加压吻合与吻合器吻合的效果比较接近。周宇峰等^[19]使用一种镍钛记忆合金的组织加压吻合环,其在 0 °C 冰水中放置 20~30 s 即可变软,打开后角度为 30°~40°,加热至人体体温后即可恢复预设的闭合状态。Zhao 等^[20]研究表明,常见镍钛记忆合金加压吻合环无法均匀地对组织施加压力,并且无法控制所施加压力的大小。然而,传统的加压吻合环对组织进行吻合后,吻合环随坏死组织脱落,常常不能被顺利排出体外,易造成异物残留的难题,增加了手术风险,在临床上尚未得到广泛应用。

近年来,可生物降解的肠吻合装置因操作简单、无异物残留等优点受到广泛的关注^[21]。在诸多生物可降解材料中,镁合金具有良好的力学性能和生物相容性。Yan 等^[22]分别将镁合金和钛合金植入大鼠的盲肠组织,对比发现植入镁合金的组织产生的炎症反应较弱,且镁合金可以促进肠道组织的愈合。Chen 等^[23]研究表明,可降解镁合金在腐蚀时不会引起局部 pH 的急剧升高,无细胞毒性。赵颖等^[24]研究发现,可降解镁合金具有促血管化、促成骨、抗细菌感染等多种生物医学功能,适量的镁

离子具有减少血栓形成和减少纤维蛋白沉积的能力。因此,镁合金作为新型可降解的医用金属材料,具有优异的综合性能,其在人体环境中提供短期的机械支撑后自然降解至完全消失,避免了组织排异和炎症等并发症的产生^[25]。

本文设计了一款新型的可降解镁合金肠道加压吻合支架,通过仿真和实验研究发现,支架能够对肠道组织施加均匀恒定的压力,可实现压力可控的组织吻合。同时,支架在完成降解前可以对肠道吻合口提供力学支撑,减少吻合口狭窄和吻合口瘘的发生。通过有限元模拟肠道挤压和拉伸的过程,并进行离体实验验证后得到:组织固定外环的最佳施压距离为 0.8 mm,组织厚度被压缩至 1.2 mm 时,肠道吻合口力学性能最好,其爆破压为(12.30±0.26) kPa,撕脱力为(25.80±1.82) N,且支架结构保持完整,证明所设计的新型加压支架对肠道进行吻合的可行性与有效性。

4 结论

本文基于生物组织加压吻合理论,建立肠道支架的加压吻合有限元模型,研究肠道组织在进行加压吻合后的受力情况,探究支架施压距离对肠道组织吻合效果的影响规律,并通过离体实验进行验证。研究表明,当组织厚度被挤压到原厚度的 60%,吻合效果最好,肠管的爆破压达到(12.30±0.26) kPa,撕脱力达到(25.80±1.82) N,满足临床上对吻合口强度的要求。本文通过创新的结构设计,实现了肠道组织的有效吻合,对生物组织加压吻合器械的设计与应用提供参考,具有重要的临床意义。

参考文献:

[1] LIU YQ, ZHAO Q, DING GH, et al. Incidence and mortality of laryngeal cancer in China [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(3): 13-20.

[2] SLESSER A, PELLINO G, SHARIQ O, et al. Compression versus hand-sewn and stapled anastomosis in colorectal surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Tech Coloproctol, 2016, 20(10): 667-676.

[3] LI NN, ZHAO W, WU XT. Can a nickel-titanium memory-shape device serve as a substitute for the stapler in gastrointestinal anastomosis? A systematic review and

meta-analysis [J]. J Surg Res, 2016, 201(1): 82-93.

[4] 曾威. PLGA 改性肠吻合支架的初步研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2010.

[5] GALVIN E, CUMMINS C, YOSHIHARA S, et al. Plastic strains during stent deployment have a critical influence on the rate of corrosion in absorbable magnesium stents [J]. Med Biol Eng Comput, 2017, 55(8): 1261-1275.

[6] ZHENG YF, GU XN, WITTE F. Biodegradable metals[J]. Mat Sci Eng R, 2014, 77(3): 1-34.

[7] 郑玉峰, 刘彬, 顾雪楠. 可生物降解性医用金属材料的研究进展[J]. 材料导报, 2009, 23(1): 1-6.

[8] MAO L, YUAN G, NIU J, et al. In vitro degradation behavior and biocompatibility of Mg-Nd-Zn-Zr alloy by hydrofluoric acid treatment [J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2013, 33(1): 242-250.

[9] GU X, MAO Z, YE SH, et al. Biodegradable, elastomeric coatings with controlled anti-proliferative agent release for magnesium-based cardiovascular stents [J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2016, 144(8): 170-179.

[10] HABER HP, STERN M. Intestinal ultrasonography in children and young adults: Bowel wall thickness is age dependent [J]. J Ultrasound Med, 2000, 19(5): 315-321.

[11] 彭坤, 乔爱科. 新型可降解锌合金支架的结构设计及其力学性能分析[J]. 医用生物力学, 2019, 34(2): 160-165.

PENG K, QIAO AK. Structure design and mechanical analysis of a novel biodegradable zinc alloy stent [J]. J Med Biomech, 2019, 34(2): 160-165.

[12] MAO L, SHEN L, NIU J, et al. Nanophasic biodegradation enhances the durability and biocompatibility of magnesium alloys for the next-generation vascular stents [J]. Nanoscale, 2013, 5(20): 9517-9522.

[13] 陈鸿亮, 刘祥坤, 袁广银, 等. 有限元技术的镁合金支架紧缩膨胀行为的分析[J]. 中国医疗器械杂志, 2014, 38(6): 161-164.

[14] GUACHI R, BINI F, BICI M, et al. Finite element model set-up of colorectal tissue for analyzing surgical scenarios [C]// Proceedings of European Congress on Computational Methods in Applied Sciences & Engineering. Cham: Springer, 2017: 599-609.

[15] CHRISTENSEN MB, OBERG K, WOLCHOK JC. Tensile properties of the rectal and sigmoid colon: A comparative analysis of human and porcine tissue [J]. Springer Plus, 2015, 4(1): 142-152.

[16] 王一帆. 可降解内支架结肠吻合技术及其在特殊腹腔环境中应用的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2008.

[17] NUDELMAN I, FUKO V, WASERBERG N, et al. Colonic anastomosis performed with a memory-shaped device [J]. Am J Surg, 2005, 190(3): 434-438.