

## 壳聚糖短纤维增强聚己内酯复合材料重建犬缺损胸壁

段亮<sup>1</sup>, 徐志飞<sup>1\*</sup>, 龚志云<sup>1</sup>, 孙康<sup>2</sup>, 赵学维<sup>1</sup>, 秦雄<sup>1</sup>, 方嘉<sup>2</sup>

(1. 第二军医大学长征医院胸心外科, 上海 200003; 2. 上海交通大学复合材料研究所, 上海 200030)

**[摘要]** **目的:** 采用可降解性生物材料壳聚糖短纤维增强聚己内酯(PCL)制备人工胸壁, 重建犬缺损胸壁, 探讨其用于临床修复胸壁缺损的可行性。 **方法:** 建立面积达 10 cm×10 cm 的两种犬胸壁缺损, 实验组 I 单纯切除肋骨( $n=2$ ), 实验组 II 整块切除包括肋骨骨膜、肋骨、肋间肌和壁层胸膜( $n=8$ ), 分别用壳聚糖短纤维增强 PCL 板重建两种缺损胸壁, X 线、胸部 CT 及组织学观察复合材料植入后犬胸壁组织的再生情况。 **结果:** 所有动物均存活, 无手术和围手术期死亡, 无胸壁塌陷及反常呼吸。实验组 I 犬新生骨质沿人工胸壁表面生长, 在 PCL 板与胸膜之间再生完整肋骨; 实验组 II 人工胸壁材料能够与周围胸壁肋骨及肌肉组织达到很好的结合, 界面良好, 固定牢靠。 **结论:** 可降解性壳聚糖纤维增强 PCL 复合材料具有良好的生物相容性, 能够对缺损胸壁提供有效的支撑作用, 值得进一步研究以应用于临床。

**[关键词]** 壳聚糖; 聚己内酯; 胸壁缺损

**[中图分类号]** R 655.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2007)01-0023-04

### Chest wall reconstruction with polycaprolactone reinforced with degradable chitin short fiber in dogs

DUAN Liang<sup>1</sup>, XU Zhi-fei<sup>1\*</sup>, GONG Zhi-yun<sup>1</sup>, SUN Kang<sup>2</sup>, ZHAO Xue-wei<sup>1</sup>, QIN Xiong<sup>1</sup>, FANG Jia<sup>2</sup> (1. Department of Cardiothoracic Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China; 2. Institute of Composite Materials, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030)

**[ABSTRACT]** **Objective:** To investigate the application of a novel degradable biomaterial-short chitin fiber reinforced polycaprolactone (PCL) as a chest wall prosthesis, so as to assess its feasibility in clinical chest wall reconstruction. **Methods:** Two kinds of chest wall defects models (10 cm×10 cm) were established in the present study, namely, group I with simple rib resection ( $n=2$ ) and group II with full-thickness resection (the ribs, rib periosteum, intercostal muscle, parietal pleura,  $n=8$ ). The defects in both groups were repaired with short chitin fiber reinforced PCL plates. The implanted chest wall prosthesis and the regeneration of the chest wall tissue were dynamically observed postoperatively by X-ray, CT scanning, and histological examinations. **Results:** No operative/peri-operative death was observed in both groups; flail chest and paradoxical movement were not found in dogs. In group I neogenetic bone tissues were found growing along the surface of chest wall prosthesis and new ribs appeared between prosthesis and parietal pleura. In group II artificial chest wall prosthesis integrated tightly with chest wall ribs and muscle tissues around. **Conclusion:** Degradable chitin fiber reinforced PCL has fine biocompatibility and can provide effective support for chest walls, making it a promising biomaterial for chest wall reconstruction.

**[KEY WORDS]** chitin; polycaprolactone; chest wall defects

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2007, 28(1): 23-26]

胸壁肿瘤、胸部感染、放射性骨坏死的广泛切除及胸部外伤均可造成胸壁缺损<sup>[1-2]</sup>, 在胸壁切除与胸壁重建的处理中, 最重要的是闭合大块骨性胸壁缺损。传统修复材料在体内无法降解吸收, 长期存留体内, 组织反应较大, 术后并发症较多, 不能完全满足临床上对胸壁缺损修复材料的要求。

近年来可降解高分子材料在修复重建外科中的应用成为研究的热点。我们的前期研究<sup>[3-4]</sup>成功制备了可降解性壳聚糖纤维增强聚己内酯(PCL)复合材料, 并完成了对该材料的体外细胞毒理学和体内生物相容性研究, 结果表明该材料对细胞生长和增殖无损害作用, 具有良好的细胞相容性和组织相容性。本研究进一步应用该材料重建犬缺损胸壁, 为

临床上将可降解生物材料作为人工胸壁修复胸壁缺损提供理论基础与实验依据。

### 1 材料和方法

1.1 壳聚糖短纤维增强 PCL 板的设计与制备 壳聚糖短纤维增强 PCL 板参照文献<sup>[5-6]</sup>所述方法制备, 选用纤维含量为 35%, 模具尺寸为 100 mm×

**[基金项目]** 上海市科学技术发展基金(024419076)。Supported by Foundation for Science and Technology Development of Shanghai Municipal Government (024419076)。

**[作者简介]** 段亮, 博士, 主治医师。现在同济大学附属上海市肺科医院胸外科, 上海 200433。E-mail: duan-liang@163.com

\* Corresponding author. E-mail: zhifei-xu@hotmail.com

100 mm×2 mm,复合材料在模具中热压,然后冷却脱模而成,制成壳聚糖短纤维增强 PCL 复合材料人工胸壁,机械钻孔,孔直径为 3 mm,间距 2 cm。用环氧乙烷消毒灭菌后,置 4℃ 冰箱内储存备用。

1.2 实验方法 选用健康杂种犬 10 只(第二军医大学动物实验中心提供),雌雄不拘,体质量 15~20 kg。随机分为实验组 I 2 只,实验组 II 8 只。戊巴比妥钠(25~30 mg/kg)静脉麻醉,气管内插管,呼吸机辅助呼吸。实验犬左侧卧位,右胸前外侧腋中线纵切口,长约 8 cm,充分暴露 5~8 肋骨及肋间肌,实验组 I 骨膜下部分切除 4 根肋骨,保留肋骨骨膜、肋间肌和壁层胸膜,切除长度为 10 cm。实验组 II 行包括 4 根肋骨、肋骨骨膜、肋间肌及壁层胸膜的整

块切除,切除长度为 10 cm,切除后造成的胸壁缺损范围约为 10 cm×10 cm。修剪壳聚糖短纤维增强 PCL 板,使之与胸壁缺损范围相符,然后将之放入 70℃ 热水中,塑形,使人工胸壁材料与胸壁弧度吻合,随即放入冷水中,使之定形维持此形状(图 1A)。然后用不锈钢丝将复合材料板边缘与各肋骨断端重叠缝合固定牢靠,其余边缘用 7 号丝线与胸壁缺损周边肋间肌间断缝合,封闭缺损。实验组 I 在复合材料 PCL 板及肌层之间放置负压球,实验组 II 在右胸腋前线第 9 肋间放置胸腔闭式引流管,接负压引流瓶,在复合材料板及肌层之间放置负压球,分层缝合肌层、皮下及皮肤(图 1B)。

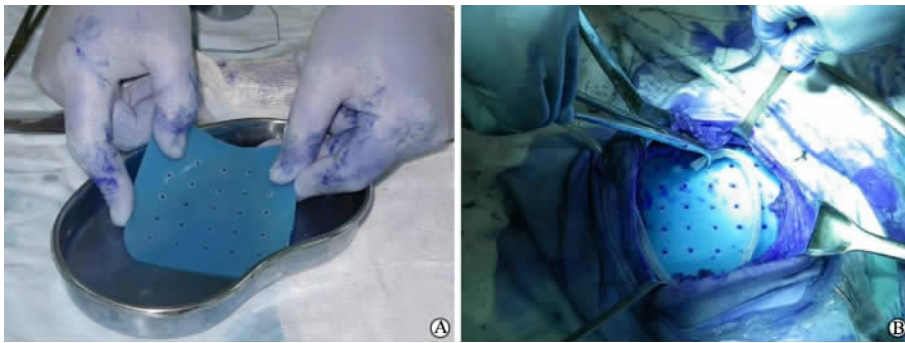


图 1 人工胸壁重建胸壁缺损实验过程

Fig 1 Reconstruction of chest wall defects by artificial chest wall prosthesis

A: Trimming and molding of the prosthesis; B: Repair the defects with the prosthesis

1.3 术后处理及观察指标 实验犬术后 1 周内给予青霉素 80 万 U,肌肉注射 2 次/d;持续胸腔闭式引流及负压球吸引,观察实验犬有无呼吸急促、反常呼吸运动及胸壁塌陷等症状和体征;进行呼吸系统的记录,观察术后实验犬生存状况、生存时间、并发症及其类型。术后 1、2、4、6 个月对实验犬行胸部 X 线、CT 扫描,了解修复材料是否在位及与组织融合固定情况,观察人工材料降解及胸壁组织再生情况。术后 6 个月处死实验犬,取修复处胸壁进行组织学检查,了解修复情况。

## 2 结果

2.1 术后一般情况 所有动物均存活,无手术及术后死亡。实验组 I 2 只犬恢复顺利,分别于术后第 5 天和第 6 天拔除负压球,切口 I/甲愈合。实验组 II 术后 4~7 d 拔除胸腔闭式引流管,7~9 d 拔除负压球;术后顽固性腹泻 1 例,经给予输液及抗生素治疗后痊愈;切口愈合不良 1 例,但无感染,给予换药后愈合;其余实验犬切口 I/甲愈合。所有动物均无气

胸、血胸及胸腔积液,无反常呼吸及胸壁塌陷等症状。

2.2 胸部 X 线检查 实验组 II 术后 1 个月 X 线正位片示壳聚糖短纤维增强 PCL 板在 X 光下不显影,肋膈角锐利,肋骨断端清晰可见,钢丝固定环位于肋骨断端原位;术后 4 个月示肋骨断端处模糊不清,有新生骨组织影,不规则增粗状。实验组 I 术后 4 个月示新生骨增生明显,呈分叉状,并多处融合在一起。

2.3 胸部 CT 检查 实验组 II 术后 4 个月 CT 示肋骨断端处骨质增生,与板材断面接触紧密,边界不清,胸壁缺损处软组织增厚,靠近胸壁缺损处肺组织内有条状高密度影,与胸壁相连接,未见明显胸壁塌陷(图 2A)。实验组 I 术后 2 个月 CT 示人工胸壁 PCL 板与肋骨断端紧密接触,两端肋骨断端处增生明显,人工胸壁板与脏层胸膜之间有条状新生骨组织影(图 2B);术后 4 个月 CT 示新生肋骨组织从肋骨两端断端沿人工胸壁板上下向中间处延伸,与板材融合在一起,胸壁缺损几乎被新生骨组织填充(图 2C)。

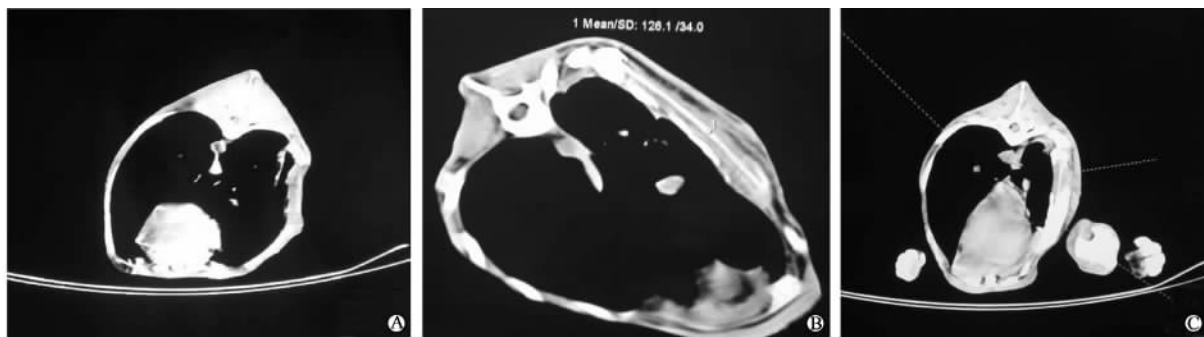


图2 术后胸部CT检查

Fig 2 CT results after operation

A: After 4 months (group II); B: After 2 months (group I); C: After 4 months (group I)

2.4 组织学检查 术后6个月处死实验犬,实验组II大体检查示壳聚糖短纤维增强PCL板被一层厚厚的纤维组织包裹,纤维组织外层与胸壁肌层粘连紧密,内层部分与增厚的脏层胸膜粘连紧密,增厚的纤维组织处血管增生明显,板材与肋骨断端接触处新生骨增生明显,且二者紧密接触(图3A)。组织学检查见包绕人工胸壁材料及胸壁缺损处的纤维结缔组织中含有大量的成纤维细胞、纤维母细胞和毛细血管,内外层与肌层、脏层胸膜相连的纤维组织疏

松,含有大量的新生毛细血管,中间层纤维组织致密,胶原纤维排列整齐,毛细血管稀少。

实验组I大体发现壳聚糖短纤维增强PCL板与肋骨断端处骨质增生明显,新生骨质沿人工材料上下表面生长,呈分叉状,在板材与胸膜之间已再生完整肋骨3条,不完整肋骨1条(图3B)。新生骨断面行常规病理检查,见新生骨类骨质融合成块状的骨基质,骨基质钙化明显,骨细胞较多(图3C)。



图3 新生胸壁6个月组织学观察

Fig 3 Histological examination of neogenetic chest wall 6 months after operation

A: Examination *in situ* showed prosthesis integrated tightly with tissue around (group II); B: Regeneration of complete ribs between prosthesis and parietal pleura (group I); C: Neogenetic osteoid fused into bone matrix (H-E,  $\times 100$ , group I)

### 3 讨论

重建胸壁缺损的材料分为自体组织、同种异体组织和人工材料。相对于自体组织,人工材料对胸壁的骨性支持较好,而且简化手术操作过程,缩短手术时间,减少手术创伤,因此对于大块胸壁缺损的骨性重建,现在倾向于使用人工材料修补<sup>[2,7-9]</sup>。20世纪90年代以来,国外陆续有学者开展可降解生物材料修复胸壁缺损及纠正胸壁畸形的研究并取得了一定的进展。可降解材料早期可以有效地固定胸

壁,后期材料降解后,新生组织可以对缺损胸壁提供有效的支撑和保护胸内脏器,而且体内无异物残存,避免了感染及免疫排斥反应的发生,与传统不降解材料相比,具有很强的临床应用优势<sup>[9-11]</sup>。

本研究中两种犬胸壁缺损模型的缺损部位是胸前外侧壁,缺损面积达 $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ 左右,属于大块胸壁缺损,可以引起胸壁塌陷和反常呼吸。其中,实验组I是单纯肋骨部分切除,保留肋骨骨膜、肋间肌和壁层胸膜,主要是评估人工胸壁材料在动物体内的组织反应情况,同时观察材料与肋骨的融合及

促进肋骨再生的情况;实验组Ⅱ将包括肋骨骨膜、肋骨、肋间肌和壁层胸膜整块切除,与临床治疗胸壁疾病造成的缺损类似,更符合临床实际,可提供更多有临床价值的实验结果。

本研究中实验组Ⅱ可以观察到胸壁肌肉与脏层胸膜之间的胸壁缺损被较厚的纤维组织填充,将人工胸壁材料包裹其中,这表明人工胸壁材料能够与周围胸壁肋骨及肌肉组织达到很好的结合,界面良好,固定牢靠;而且人工胸壁材料无感染发生,将其应用于临床缺损胸壁重建有一定的优势。实验组Ⅰ术后肋骨完全再生,超过预期的实验结果,分析其可能的原因:壳聚糖纤维增强 PCL 板一方面起到了屏障作用,在骨膜性成骨组织生长之前阻止周围软组织长入骨缺损区,不妨碍骨组织的生长;另一方面纤维增强 PCL 板引导骨细胞和基质沿其表面生长。由于本实验例数较少,实验结果的说服力不是很强,壳聚糖纤维增强 PCL 的引导性骨组织再生作用还有待于进一步大样本研究证实。

总之,应用纤维复合技术制备的壳聚糖纤维增强 PCL 复合材料,具有良好的生物相容性、可降解性和合适的强度,能够对胸壁提供有效的支撑作用,具有良好的韧性和弹性、熔点低、塑形简便、可透过 X 光线,不影响术后胸腔内检查等优点,是一种较理想的胸壁缺损修补材料,值得作进一步的研究以应用于临床。

#### [参考文献]

[1] Mansour K A, Thourani V H, Losken A, et al. Chest wall resections and reconstruction; a 25-year experience [J]. Ann

Thorac Surg, 2002,73:1720-1725.

[2] Deschamps C, Tirnaksiz B M, Darbandi R, et al. Early and long-term results of prosthetic chest wall reconstruction[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,1999,117:588-591.

[3] Duan L, Xu Z F, Qin X, et al. *In vitro* toxicologic study of chitin short fiber reinforced polycaprolactone composite[J]. J Med Coll PLA, 2004,19:353-356.

[4] 段亮,徐志飞,孙康,等.壳聚糖短纤维增强聚己内酯复合材料的体内生物相容性研究[J].第二军医大学学报,2005,26:900-902.

[5] Yang A L, Wu R J. Mechanical properties and interfacial interaction of a novel bioabsorbable chitin fiber reinforced poly( $\epsilon$ -caprolactone) composite[J]. J Mater Sci Lett,2001,20:977-979.

[6] Yang A L, Wu R J, Zhu P F. Thermal analysis and miscibility of chitin/polycaprolactone blends [J]. J Appl Polymer Sci, 2001,81:3117-3123.

[7] Pairolero P C, Arnold P G. Chest wall reconstruction[J]. Ann Thorac Surg,1981,32:325-326.

[8] Luh S P, Lee Y C, Lee J M, et al. Using titanium plate or meshplate for chest wall reconstruction; report of 6 cases and literature review[J]. Artif Organs,1996,20:1295-1298.

[9] Puma F, Ragusa M, Daddi G. Chest wall stabilization with synthetic reabsorbable material[J]. Ann Thorac Surg,1992,53:408-411.

[10] Rudolph V J, Tukkier R, Klopper P J, et al. Chest wall reconstruction with degradable processed sheep dermal collagen in dogs[J]. Ann Thorac Surg,1991,52:821-825.

[11] Matsui T, Kitano M, Nakamura T, et al. Bioabsorbable struts made from poly-L-lactide and their application for treatment of chest deformity[J]. J Thorac Cardiovasc Surg,1994,108:162-168.

[收稿日期] 2006-06-01

[修回日期] 2006-11-28

[本文编辑] 贾泽军

## 军队中医药学科带头人拜院士为师

作为造就军队“国医名师”人才的一项重要举措,2006年12月13日,“军队中医药学科带头人拜院士为师”活动在第二军医大学隆重举行。首批挑选的凌昌全、吴宗贵等7名军内中医药学科带头人,拜王永炎、陈可冀、李连达、张伯礼、肖培根5位院士为师。

会上,第二军医大学校长张雁灵少将致欢迎辞。接着,7位徒弟分别与各自的师父签订培养协议并进行拜师仪式。国家中医药管理局科教司副司长洪净在会上宣读了卫生部副部长余靖的讲话,总后卫生部副部长李建华在会上作了重要讲话。简短朴素但隆重、热烈的拜师仪式结束后,参会的领导和来宾来到第二军医大学中医系楼前共植“传承树”。